



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

Reacciones adversas hematológicas por el uso de linezolid en pacientes diagnosticados con tuberculosis pulmonar del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (febrero - octubre 2017)

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutica

AUTORES

Liz Faustina ARONI VILCA

Kathia Rocío RÍOS CONEJO

ASESORES

Mg. Luis Alberto ROJAS RÍOS

Dra. Edith Josefina TAFUR VALDERRAMA

Lima, Perú

2020



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Aroni L. Reacciones adversas hematológicas por el uso de linezolid en pacientes diagnosticados con tuberculosis pulmonar del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (febrero - octubre 2017) [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2020.

HOJA DE METADATOS COMPLEMENTARIOS

Código ORCID del autor	“__”
DNI o pasaporte del autor	47801275 46588861
Código ORCID del asesor	0000-0003-2531-7744
DNI o pasaporte del asesor	09738868
Grupo de investigación	“__”
Agencia financiadora	“__”
Ubicación geográfica donde se desarrolló la investigación	Av. Edgardo Rebagliati 490, Jesús María 15072 – Lima, Perú. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Latitud: -12.078206 Longitud: -77.039986
Disciplinas OCDE	Farmacología, Farmacia http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05 Hematología http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.06



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Decanato



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

**“REACCIONES ADVERSAS HEMATOLÓGICAS POR EL USO DE LINEZOLID EN PACIENTES
DIAGNOSTICADOS CON TUBERCULOSIS PULMONAR DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO
REBAGLIATI MARTINS (FEBRERO - OCTUBRE 2017).”**

Que presentan las Bachilleres en Farmacia y Bioquímica:

**LIZ FAUSTINA ARONI VILCA Y
KATHIA ROCÍO RÍOS CONEJO**

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, y practicada la votación han obtenido la siguiente calificación:

DIECIOCHO (18) SOBRESALIENTE

en conformidad con el Art. 34.º del Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Farmacia y Bioquímica y Título Profesional de Químico Farmacéutico(a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Lima, 06 de junio de 2020

Dr. Víctor Crispín Pérez

Presidente

A mis padres Ernesto Ríos y Petronila Conejo por
apoyarme incondicionalmente en cada paso que doy,
guiándome con sabiduría para lograr las metas
que me propongo durante cada etapa de mi vida.

A mis hermanos Javier y Richard por estar siempre
presentes con sus consejos en momentos buenos y malos;
a Paola y mi sobrinito Steven que llegaron a formar
parte muy importante de mi vida.

Kathia Ríos Conejo

A mis padres Amalia y Vicente por haberme brindado
con mucho esfuerzo todo lo necesario para culminar
mis estudios universitarios.

A mis 6 hermanos quienes me apoyaron durante mis
estudios universitarios y siempre me motivan a seguir
logrando mis metas profesionales.

Liz Aroni Vilca.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, a nuestros padres y familiares por su apoyo incondicional en cada decisión que tomamos para seguir con éxito nuestro desarrollo profesional.

Agradecemos al Mg.Q.F. Luis Rojas Ríos y a la Dra. Q.F. Edith Tafur Valderrama, quienes con su constante Asesoramiento, tiempo, observaciones y correcciones necesarias nos permitieron seguir avanzando con el desarrollo del presente estudio.

A los profesionales que laboran en el servicio I2B y en el Programa de TB, quienes nos brindaron las facilidades para el desarrollo del presente estudio.

Al Dr. Félix Alcántara Virú, Médico Neumólogo del HNERM, por sus consejos valiosos, asesoría y recomendaciones que permitieron concluir con éxito este estudio.

RESUMEN

Objetivo: determinar la frecuencia de las reacciones adversas hematológicas por el uso de linezolid en el tratamiento de tuberculosis pulmonar. **Método:** Se hizo un estudio de tipo observacional, descriptivo, prospectivo y longitudinal llevado a cabo en el Servicio de Neumología (12B) y el Programa de TB del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Mártins (HNERM), durante los meses de febrero - octubre del 2017. Durante dicho periodo 85 pacientes ingresaron al programa de TB de los cuales 9 cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Se analizaron todas las historias clínicas, utilizando la hoja de seguimiento farmacoterapéutico, evaluándose las pruebas bioquímicas y hematológicas, así como también las observaciones registradas por los médicos y el personal de enfermería.

Resultados: El estudio incluyó a 9 pacientes con TB MDR y XDR de los cuales el 5 (56%) presentaron reacciones adversas hematológicas y 4 (44%) presentaron RAMs no hematológicos. Las reacciones adversas más frecuentes náuseas (16 %), vómitos (13%) y anemia (13%); entre las reacciones adversas hematológicas se presentaron mayores casos de anemia leve (en el periodo de 1-180 días de tratamiento) y anemia moderada (en el periodo de 1-60 días de tratamiento). De acuerdo al algoritmo de Karch y Lasagna las RAMs posibles más frecuentes asociadas al uso de linezolid fueron, anemia (44 %), náuseas (33%), tinnitus (22%) e hipoacusia (22%).

Conclusiones: Se identificó 14 RAMs de las cuales 7 fueron RAMs posibles asociadas al uso de linezolid, el tipo de reacción adversa hematológica determinada fue la anemia, siendo el 44 % posible y 11 % condicional; según la gravedad se clasificó en anemia leve y moderada; la frecuencia con que se presentó fue del 56 % durante los primeros 180 días del periodo de tratamiento.

Palabras clave: Linezolid, seguimiento farmacoterapéutico, TB-MDR, TB-XDR, reacciones adversas hematológicas.

SUMARY

Introduction: The present study aimed to identify and determine the frequency of hematological adverse reactions that occur due to the use of linezolid in the treatment of pulmonary tuberculosis. **Method:** The present study is a prospective observational type carried out in the Pulmonology Service (12B) and the TB Program of the Edgardo Rebagliati Mártins National Hospital (HNERM), during the months of February - October 2017. During that period 85 the patients entered the TB program of which 9 met the inclusion and exclusion criteria. Analyze all medical records, using the pharmacotherapeutic follow-up sheet, evaluating biochemical and hematological tests, as well as observations recorded by doctors and nurses. **Results:** The study included 9 patients with MDR and XDR TB of which (5) 56% of hematological adverse reactions and (4) 44% of non-hematological RAMs exposure. The highest percentage of adverse reactions were nausea (16%), vomiting (13%) and anemia (13%); Among the haematological adverse reactions were major cases of mild anemia (in the period of 1-180 days of treatment) and moderate anemia (in the period of 1-60 days of treatment). According to the algorithm of Karch and Lasagna, the most frequent possible ADRs related to the use of linezolid were anemia (44%), nausea (33%), tinnitus (22%) and hearing loss (22%). **Conclusions:** 14 RAM were identified, of which 7 were RAM possibly associated with the use of linezolid, the type of hematological adverse reaction determined was anemia, being 44% possible and 11% conditional; according to severity it was classified as mild and moderate anemia; The frequency with which it was presented was 56% during the first 180 days of the treatment period.

Keywords: Linezolid, pharmacotherapeutic follow-up, MDR-TB, XDR-TB, haematological adverse reactions.

ÍNDICE

RESUMEN

SUMARY

I. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Objetivo general	3
1.2 Objetivos específicos	3
II. MARCO TEÓRICO	4
2.1 Tuberculosis	4
2.1.1 Tuberculosis en el mundo como problema de salud.	4
2.1.2 Tuberculosis en el Perú como problema de salud.	5
2.1.3 Resistencia de <i>M. tuberculosis</i> a fármacos.	6
2.1.4 Tratamiento farmacológico de la tuberculosis	8
2.2 Linezolid	13
2.2.1 Estructura química	15
2.2.2 Mecanismo de acción	15
2.2.3 Reacción Adversa a Medicamentos (RAMs)	16
2.2.4 Reacción Adversa a Medicamentos Antituberculosos (RAFAs)	16
2.2.5 Reacciones adversas hematológicas de Linezolid.	17
2.2.6 Mecanismo de acción del efecto adverso hematológico de Linezolid	19
2.2.7 Reacciones adversas relacionadas al Linezolid	19
III. METODOLOGÍA.....	24
3.1 Tipo de estudio.....	24
3.2 Ubicación espacio temporal.....	24
3.3 Población de estudio.....	24
3.4 Muestra	24
3.5 Recolección de datos	25
3.5.1 Materiales	25
3.5.2 Procedimientos	27
3.5.3 Análisis de datos	27
IV. RESULTADOS	28
V. DISCUSIÓN	40
VI. CONCLUSIONES	46
VII. RECOMENDACIONES	47

VIII.REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	48
IX. ANEXOS	55
9.1 RAMs No hematológicas analizadas por el algoritmo de Karch y Lasagna	55
9.2 Hoja de seguimiento farmacoterapéutico.....	64
9.3 Formato del Algoritmo para evaluación de la relación de causalidad de una reacción adversa a medicamentos	67

I. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis ocupa el puesto 15 como causante de muerte en el Perú, y el puesto 27 como carga de enfermedad, es decir, pérdida de salud por años de vida como consecuencias de la enfermedad (AVAD). Impacta en mayor medida, en las ciudades que tienen las poblaciones más pobres del país.¹

El Perú en América es el segundo país con más prevalencia e incidencia de tuberculosis pulmonar, el 58% del total de casos reportados en el país, se encuentran en Lima y Callao. Además, tiene la mayor cantidad de casos confirmados de TB-MDR. Otro problema de mayor preocupación local e internacional es el aumento del número de pacientes diagnosticados con TB-XDR.²

Durante los años 2014 - 2015 respecto a una mayor oferta y descentralización de las pruebas de sensibilidad, la cantidad de casos confirmados con TB-XDR aumentaron a 91 y 105 casos nuevos por año respectivamente.³

Según la clasificación de medicamentos antituberculosos, propuesto por la OMS en la guía para el tratamiento y el manejo programático de la terapia de TB-MDR y TB-XDR en su versión 2018, se ha reagrupado en tres categorías (A, B y C) los medicamentos antituberculosos, en base a la eficacia, seguridad y preferencia por los medicamentos orales. El tratamiento de pacientes con TB- MDR/XDR presenta mayores dificultades, debido a que los pacientes necesitan más drogas del grupo A donde la seguridad de estos medicamentos como linezolid y bedaquilina no está comprobada más allá de los 6 meses de uso, sin embargo, los fármacos de este grupo están recomendados por la OMS para uso en el tratamiento de regímenes largos.^{3,4}

Dentro de este grupo A se encuentra linezolid, esto indica que debe incluirse en el régimen de tratamiento de TB MDR y XDR para todos los pacientes, a menos que esté

contraindicado. Ante estudios de eficacia realizados linezolid es efectiva contra *Mycobacterium tuberculosis* resistentes.

Actualmente se está utilizando linezolid como alternativa para el esquema de tratamiento de tuberculosis pulmonar, la inclusión en los esquemas va en aumento debido al éxito en la farmacoterapia de TB-MDR y TB-XDR.

Teniendo en cuenta que el empleo de linezolid en la terapia de la TB-MDR/XDR se prolonga por más de 28 días, la seguridad no está comprobada más del tiempo mencionado. Las reacciones adversas que se presentan con mayor frecuencia según estudios son hematológicos, es por este motivo que surge la necesidad de reportarlos, por lo que el presente estudio identificó y determinó en nuestra población las RAMs que puedan presentarse tomando en cuenta el tipo y tiempo de aparición durante el periodo de tratamiento.²

1.1 Objetivo general

Identificar y determinar la frecuencia de las reacciones adversas hematológicas que se presentan por el uso de linezolid durante el tratamiento de tuberculosis pulmonar en los pacientes del Servicio de Neumología del HNERM durante el periodo febrero – octubre 2017.

1.2 Objetivos específicos

1. Identificar las RAMs producidas por el uso de linezolid.
2. Determinar los tipos de reacciones adversas hematológicas y su gravedad por el uso de linezolid en los pacientes con tuberculosis pulmonar del Servicio de Neumología del HNERM.
3. Determinar la frecuencia de las reacciones adversas hematológicas por el uso de linezolid en los pacientes con tuberculosis pulmonar del Servicio de Neumología del HNERM.
4. Identificar el momento de aparición de los efectos adversos hematológicos por el uso de linezolid en los pacientes con tuberculosis pulmonar del Servicio de Neumología del HNERM.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Tuberculosis

2.1.1 Tuberculosis en el mundo como problema de salud.

La tuberculosis (TB), se precisa en resultados de incidencia, prevalencia y mortalidad donde se establece carga de la enfermedad, resultando en una situación de alta importancia que afecta la salud a nivel global.

A nivel mundial, en el 2014, se evaluó que las personas que padecieron de TB fueron 9,6 millones aproximadamente, desarrollando la tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) cerca de 480 mil personas, resultando 1,5 millones de muertes a causa de la TB y 190 mil muertes a causa de la TB-MDR.²

En el año 2016, las personas que enfermaron de TB fueron 10,4 millones, de las cuales murieron 1,7 millones debido a complicaciones en la enfermedad. Asimismo, alrededor del 95 % de muertes por tuberculosis se producen en países con mediano y bajos ingresos. En 2017, la TB-MDR siguió constituyendo una crisis de salud pública y una amenaza para la seguridad sanitaria. Según las estimaciones de la OMS hubo 558 000 nuevos casos de resistencia a rifampicina (el fármaco de primera línea más eficaz), de estos el 82% padecían TB-MDR. El mayor número de casos de TB-MDR se presenta principalmente en tres países como la India, China y Rusia, que juntos ascienden cerca del 50% de casos que se registran a nivel global. En el 2017 de los casos que presentaron TB-MDR, el 8,5% presentaron TB-XDR (tuberculosis ultrarresistente).^{5,6}

Ante las dificultades existentes en el mundo para diagnosticar casos de TB-MDR y TB-XDR y con la poca disponibilidad de fármacos de segunda línea para el tratamiento, se suma la mayor frecuencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos

(RAFAs), determinada por la necesidad de usar asociaciones de drogas que tienen un menor perfil de seguridad que las de los esquemas estándares de tratamiento y que son utilizadas durante un largo período (mayor a 24 meses). La frecuencia de aparición de RAFAs asociadas al tratamiento de la TB-MDR (principalmente en pacientes VIH negativos) oscila entre 40%, según un estudio de Hong Kong, hasta 70% en Turquía y 73.3% en la provincia de Tomsk, Rusia, donde la mayoría de las RAFAs ocurrieron durante los primeros ocho meses de tratamiento. En un estudio multicéntrico realizado en Estonia, Letonia, Perú, Filipinas y Rusia, solamente 2.1% de los pacientes con TB MDR suspendieron totalmente el tratamiento debido a RAFAs, mientras que un 30% requirió suspender la droga sospechada de causarlas. Con lo cual el 98% de los pacientes con TB-MDR tratados con drogas de segunda línea pudieron completar el régimen terapéutico.⁷

2.1.2 Tuberculosis en el Perú como problema de salud.

En el Perú desde los años 90 hasta el 2003, se percibió una reducción significativa de casos de tuberculosis. Pasando estos años, la tendencia permaneció casi estable, con una disminución del 2% anualmente. En el 2014 los casos de Tuberculosis que fueron informados fue de 27 350 personas, con una incidencia de 88.8 casos nuevos reportados a nivel nacional por cada 100 000 habitantes. Entre los años 2013 - 2014, los departamentos de Loreto, Lima, Madre de Dios, Ica y Ucayali, presentaron una incidencia por encima del nivel nacional. Lima es la ciudad que concentra la mayor cantidad de casos de TB del país (60%), es el tercero que tiene la incidencia más elevada; los mayores casos de TB se concentran en “Lima metropolitana, San Juan de Lurigancho, Rímac, La Victoria, El Agustino, Ate, Santa Anita y Barranco”.²

Según la Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis (DPCTB) del Ministerio de Salud en el País, en el año 2017 se registraron 31087 personas que presentaron tuberculosis. El estudio del riesgo realizado establece que 12 regiones (Lima, Callao, La Libertad, Madre de Dios, Ucayali, Lambayeque, Loreto, Tacna, Moquegua, Ica, Arequipa y Cusco) se ubican en niveles de riesgo alto y muy alto para la tuberculosis.⁵

2.1.3 Resistencia de *M. tuberculosis* a fármacos.

Para el control y prevención de la tuberculosis es necesario entender cómo se adquiere la resistencia a los antimicrobianos, de manera natural, deriva de mutaciones cromosómicas propias, son irreversibles e individuales para cada fármaco, siendo todo un reto el control y prevención éste problema emergente a nivel mundial.⁸

Las definiciones siguientes comprende resistencia a los fármacos antituberculosos.

- a) TB MDR.** - Es causado por *M. tuberculosis*, un bacilo que presentan resistencia simultánea a los medicamentos isoniazida y rifampicina (fármacos de primera línea).
- b) TB XDR.** - Es causado por *M. tuberculosis*, un bacilo que presentan resistencia a rifampicina, isoniazida, a cualquier fluoroquinolona y a por lo menos uno de los tres medicamentos inyectables de segunda línea (Amikacina, Capreomicina o Kanamicina).

Estas formas de resistencias están relacionados mayormente con complicaciones y tasas elevadas de mortalidad.

La TB XDR es resistente a los medicamentos más poderosos para el tratamiento de esa enfermedad, los pacientes solo cuentan con opciones de tratamiento que son mucho menos eficaces y a menudo estos presentan resultados poco favorables.

La relación del número de pacientes que padecen de TB-XDR frente a aquellos que padecen de TB-MDR, se ha incrementado mucho más rápido. Según el análisis epidemiológico del 2015 en el Perú sobre la tuberculosis; se menciona que el 2005 por cada 100 casos diagnosticados de TB-MDR había máximo 2 casos que presentan TB-XDR; mientras que para el 2014 por cada 100 casos de TB-MDR se alcanza 6 casos de TB-XDR.²

Por las características patogénicas de la enfermedad, el órgano principalmente afectado por la *M. Tuberculosis* es el pulmón. Según el análisis epidemiológico del 2015 se realizó un estudio de resistencia donde se detectó 180 casos de TB-MDR en 2169 pacientes, haciendo una prevalencia global nacional de 8,3%. El mayor número de casos y la mayor proporción de TB-MDR primaria se dio entre los 15 y 24 años y la mayor cantidad de pacientes que padecen de TB-MDR adquirida se dio entre los 25 y 34 años.² Los pacientes con TB-XDR procedían de las regiones de Lima (35,6%), Callao (13,3%), Ica (4,45), etc. Hubo diferencia en la edad de ocurrencia de la TB-XDR entre ambos sexos, siendo menor en mujeres (de 7 a 45) que en varones (de 21 a 58). La deficiencia que hay en los programas de vigilancia y tratamiento de la tuberculosis resistente se refleja en la aparición de nuevos casos de TB-XDR.⁹

Un estudio realizado en el 2015 por el Ministerio de Salud menciona que hay 15 mil casos detectados con TB-MDR entre el año 1997 y 2014, con un incremento desde el 2005. Durante los últimos 4 años se observa una valoración creciente de casos, ya que el número alcanzado, supera los 1100 casos de TB-MDR por año. Con respecto a la TB-XDR se han diagnosticado más de 600 casos entre los años 1999-2014. En los últimos 7 años el 80 % de ellos fue entre 2008 y 2014.²

2.1.4 Tratamiento farmacológico de la tuberculosis

Las personas afectadas por la TB deberán acudir a un establecimiento de salud (EESS) para que reciban una atención completa en donde su tratamiento incluya: atención médica, atención de enfermería, asistencia social, atención de las comorbilidades, salud reproductiva, evaluación del estado nutricional, atención psicológica y exámenes auxiliares, según corresponda para monitorizar durante el tratamiento de TB sensible y TB resistente.

El esquema de tratamiento inicial prescrito por el médico tratante debe ser ratificado o modificado según las Pruebas de Sensibilidad (PS) rápidas realizadas al paciente, dentro de los 07 días calendario posteriores a su publicación en el sistema de información electrónico de laboratorio del Instituto Nacional de Salud.

Los esquemas de los tratamientos antituberculosos se establecen según el perfil de sensibilidad por PS rápida a isoniacida y rifampicina.^{10, 11}

Esquema para TB sensible:

El esquema de tratamiento se establece como se indica en la figura siguiente:

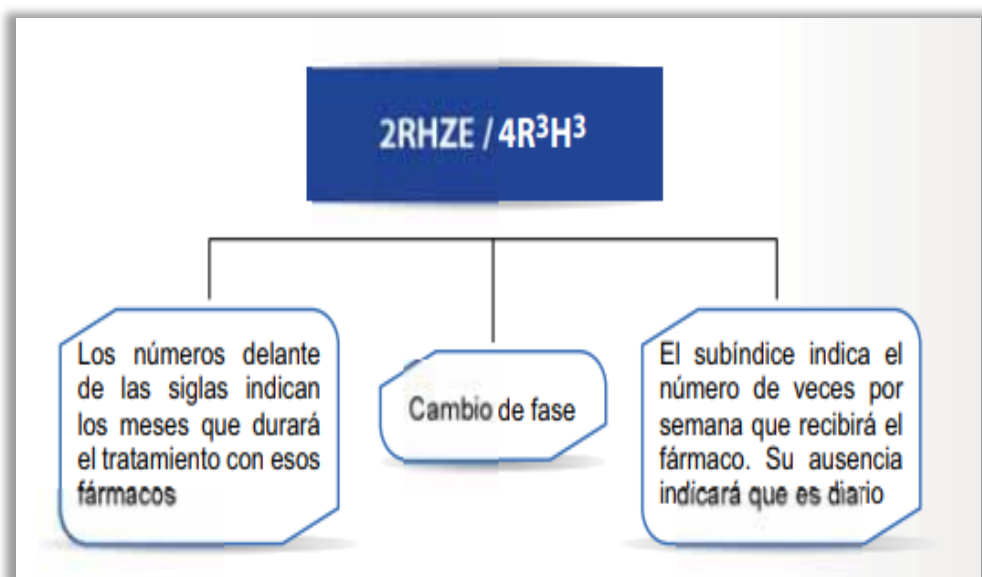


Figura 1: Esquema de la TB sensible¹¹.

Donde: R: rifampicina, H: isoniacida, Z: pirazinamida, E: etambutol

Medicamentos	Primera Fase Diaria		Segunda Fase Tres veces por semana	
	Dosis (mg/Kg)	Dosis máxima diaria	Dosis (mg/Kg)	Dosis máxima por toma
Isoniacida (H)	5 (4-6)	300 mg	10 (8-12)	900 mg
Rifampicina (R)	10 (8-12)	600 mg	10 (8-12)	600 mg
Pirazinamida(Z)	25 (20-30)	2000 mg		
Etambutol (E)	20 (15-25)	1600 mg		

Figura 2: Fármacos antituberculosos de primera línea según dosis (Mayores de 15 años).¹¹

La duración de la primera fase es de 2 meses y se administra 50 dosis diarias de lunes a sábado.

La duración de la segunda fase es de 4 meses y la administración es de 54 dosis 3 veces por semana (lunes, miércoles y viernes o martes, jueves o sábados).¹⁰

Esquemas para TB Resistente:

En el 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS), clasifica los medicamentos antituberculosis en grupos de acuerdo a su “eficacia, propiedades y evaluación clínica de su efectividad antituberculosis”.¹¹

MEDICAMENTOS PARA TB DR			
GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	GRUPO D
FLUOROQUINOLONA	INYECTABLES DE SEGUNDA LINEA	2ª LINEA VIA ORAL	OTROS AGENTES
LEVOFLOXACINA 15 mg/Kg	AMIKACINA 15 - 20 mg/Kg	ETIONAMIDA/ PROTHIONAMIDA 15 mg/Kg	D1 PIRAZINAMIDA ETAMBUTOL ISONIACIDA ALTAS DOSIS
MOXIFLOXACINO 10 mg/kg	KANAMICINA 15 - 20 mg/Kg	CICLOSERINA 15 mg/Kg	D2 BEDAQUILINA DELAMANID
	CAPREOMICINA 15 - 20 mg/Kg	LINEZOLID 10 mg/Kg	D3 PAS IMIPENEM /CILASTATINA MEROPENEM AMOXICILINA/CIV THIORIDAZINA
	ESTREPTOMICINA 15 - 20 mg/Kg	CLOFAZIMINA 200-300 mg/d	

Figura 3: Clasificación de medicamentos antituberculosos para TB drogoresistentes-

2016.¹¹

Los esquemas para el tratamiento de la TB resistente se clasifican en: “esquema estandarizado, empírico, individualizado y esquemas acortados”¹¹

Esquema estandarizado: Es indicado por el médico consultor, para pacientes que tienen riesgo de presentar TB-MDR, donde su situación de peligro permite iniciar el tratamiento, a pesar de no contar aún con el resultado de una PS rápida.¹¹

Primera fase: (EZLfxKmEtoCs) diario de 6 a 8 meses

Segunda fase: (EZLfxEtoCs) diario de 12 a 16 meses

Donde: E: etambutol, Z: pirazinamida, Lfx: levofloxacino, Km: kanamicina, Eto: etionamida, Cs: cicloserina.

Esquemas empíricos:

Se establece en los siguientes casos:

- Pacientes que han pasado la prueba de PS rápida diagnosticados de TB resistente.
- Pacientes que han pasado la prueba de PS rápida (“solo a medicamentos de primera línea”), diagnosticados de TB resistente.
- Pacientes que hayan estado propensos al contagio de TB.

De acuerdo a los resultados de PS rápidas a Isoniacida y Rifampicina se establecen los esquemas empíricos definidos

Resultado PS rápida	Esquema empírico	Duración	Comentario
TB H resistente	2 (REZLfx)/7 (RELfx)	Terapia diaria excepto domingos por 9 meses	Ajustar estos esquemas según resultado de PS convencional a medicamentos de 1 y 2 línea
TB R resistente	6 - 8 (HEZLfxKmEtoCs) / 12 (HEZLfxEtoCs)	Terapia diaria excepto domingos 12 a 18 meses	
TB H y R resistente (TB MDR)	6 - 8 (EZLfxKmEtoCs) / 12 - 16 (EZLfxEtoCs)	Terapia diaria excepto domingos ≥18 meses	

Figura 4: Esquema empírico para TB resistente basados en la PS rápida a Isoniacida (H) y Rifampicina (R).

Esquemas Acortados:

Se establece en pacientes con tuberculosis resistente a rifampicina (TB MDR) que no han sido tratados previamente con fármacos de segunda línea y en los que la resistencia a inyectables de segunda línea y a las fluoroquinolonas ha sido excluida o se considera muy improbable.

Primera fase: 4-6 meses (Km-Mfx (alta dosis)-Cfz-Z-H (altas dosis)-E) diario.

Segunda fase: 5 meses (Mfx (alta dosis)-Cfz-Z-E) diario.

Dónde: Km:kanamicina, Mfx:moxifloxacino, Cfz:clofazimina, Z:pirazinamida, H:isoniacida.

- Se reemplazan los medicamentos, solo bajo criterios establecidos.
- En el régimen no se incluyen los nuevos medicamentos (Linezolid, Bedaquilina y Delamanid).

Esquemas individualizados: Para pacientes confirmados de presentar TB resistente, que tengan resultados de estudio en fármacos de primera y segunda línea mediante la PS convencional.

- **En TB MDR:**

La elaboración de un esquema de tratamiento individualizado en pacientes que presentan TB-MDR, se realiza teniendo en cuenta lo siguiente:

- Pacientes que nunca recibieron algún medicamento de segunda línea o que son sensibles a éste grupo, se debe incluir en su esquema por lo menos 4 fármacos antituberculosos de segunda línea entre ellos un inyectable y una fluoroquinolona.
- La Pirazinamida se incluye en el esquema debido al beneficio terapéutico que presenta.

- Cuando se demuestra en las evaluaciones alguna cepa sensible se incluye al esquema el Etambutol.
- Se debe realizar una evaluación detallada de las dosificaciones y los fármacos que se utilizan, observar la administración oral de la terapia en uso, entre otros.
- Se debe tener acceso a los resultados de la prueba de PS que se realizan a los fármacos de primera y segunda línea.
- Se debe considerar el historial de antecedentes de RAMs, los perfiles de sensibilidad a fármacos y aquellos que abandonaron o presentaron una terapia irregular.

- **En TB XDR:**

Se prescribe de acuerdo al resultado de la PS realizado a los fármacos de primera y segunda en las situaciones siguientes:

- En TB-XDR.
- En TB-MDR con resistencia a fluoroquinolonas.
- En TB MDR con resistencia a inyectables de segunda línea.

El esquema de tratamiento de TB XDR se diseña considerando:

- Un núcleo básico que debe incluir 3 medicamentos a los que el paciente no se haya expuesto nunca, que incluyan: Linezolid, Bedaquilina, Delamanid, Thioridazina, Clofazimina o Carbapenem (Meropenem/Cilastatina).
- Se debe utilizar uno de los siguientes núcleos básicos:

Núcleo básico vía oral: Linezolid- Bedaquilina o Delamanid, Clofazimina.

Núcleo básico vía endovenoso: Linezolid- Carbapenem- Thioridazina.¹¹

La duración del tratamiento en casos de TB XDR es de 18 a 24 meses y es guiada por la conversión de los cultivos.

Administración del tratamiento antituberculoso

En pacientes que reciban Linezolid y/o Cicloserina administrar Piridoxina (vitamina B6) por vía oral. En pacientes que solo usen Linezolid se debe administrar 50 mg de Piridoxina y por cada 250 mg de Cicloserina debe administrarse 50 mg de Piridoxina.¹¹

2.2 Linezolid

Linezolid se ha desarrollado y aprobado para uso clínico en el 2000 para tratar las infecciones bacterianas resistentes, asimismo estudios in vitro demostraron una buena actividad contra diferentes especies de micobacterias, incluyendo cepas resistentes.¹²

Linezolid fue aprobado por las Agencias reguladoras de Medicamentos (Food and Drug Administration, Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de productos de la Salud, Agencia Española de Medicamentos), fue aprobado para el tratamiento de Neumonía nosocomial, neumonía adquirida en la comunidad e Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, cuando se tiene certeza o se sospeche que estén causadas por bacterias grampositivas sensibles a Linezolid.

El tratamiento con Linezolid se inicia únicamente en el ámbito hospitalario y tras la evaluación por un médico especialista en enfermedades infecciosas. La duración del tratamiento depende del microorganismo, lugar de la infección, gravedad y respuesta clínica del paciente. La duración máxima del tratamiento es de 28 días. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Linezolid cuando se administra durante períodos superiores a 28 días.⁴

Uso de linezolid en tratamiento de tuberculosis MDR/XDR

Linezolid, es un agente antibacteriano sintético perteneciente a las oxazolidinonas y una clase relativamente más nueva de antibióticos que ha demostrado ser potente contra *M. tuberculosis* resistente a los medicamentos en varios estudios in vitro. Desde 2006, la OMS ha recomendado usar linezolid para tratar la TB MDR/XDR; en la actualidad el medicamento se incluye en muchos programas de TB en todo el mundo. Existen incertidumbres con respecto a la dosis más efectiva de linezolid, con una dosis diaria <600 o ≥ 600 mg documentada en informes separados. Además, se han informado efectos adversos graves, como neuropatías y reacciones adversas hematológicas, que genera un motivo de preocupación con respecto a la seguridad del medicamento en el tratamiento de la TB MDR/XDR, las cuales requieren periodos de tratamiento extensos.^{13,14}

Muchos estudios observacionales demostraron que linezolid es un medicamento de última línea, efectiva para el tratamiento de TB MDR y TB XDR Su uso tiene eficacia clínica en pacientes con TB MDR, incluyendo casos con mal pronóstico como aquellos con resistencia a fluoroquinolonas y a inyectables de segunda línea (pre-XDR).³

Según la guía de tuberculosis farmacorresistente de la OMS del 2011, clasificó a linezolid como perteneciente al “grupo 5”, cuyos fármacos no fueron recomendados como principales debido a la escasa evidencia sobre su seguridad y eficacia. Sin embargo, en el 2016 la OMS asignó a linezolid en el “grupo C” (fármaco alternativo), y de esta manera favoreció la elección frente a los fármacos habituales. Según las evidencias de la OMS en las guías del 2011 y 2016, la cantidad de pacientes que recibieron tratamiento con linezolid no fueron lo suficiente para establecer cálculos de eficacia y seguridad. En el 2018, la OMS reagrupó a linezolid en el “grupo A” (fármaco de prioridad) como tratamiento para la tuberculosis drogoresistente y como terapia para todos los pacientes con TB MDR.

Su efectividad está demostrada durante al menos 6 meses de tratamiento, sin embargo, aún no está establecido el tiempo óptimo, siendo la toxicidad una limitante para su uso.⁴

2.2.1 Estructura química

La molécula de linezolid tiene una estructura tricíclica, con un radical metilacetamida en el anillo oxazolidinona y un flúor en posición 3 del grupo fenil meta. Posee un grupo morfolínico y un grupo C-5-metilacetamida. ((S)-[[3-(3-fluoro-4 morfolinilfenil)2-oxo-5 oxazolidinil]metil] acetamida) (Ver figura 5).¹⁵

El grupo morfolínico (a) es el principal responsable de sus características farmacocinéticas, tolerabilidad y le confiere mayor solubilidad. El grupo N-aril (b) es necesario para su actividad y el átomo de fluor del anillo b es responsable de la actividad del fármaco. La configuración enantiómera (S) del grupo C-5- metilacetamida (c) aumenta la eficacia.

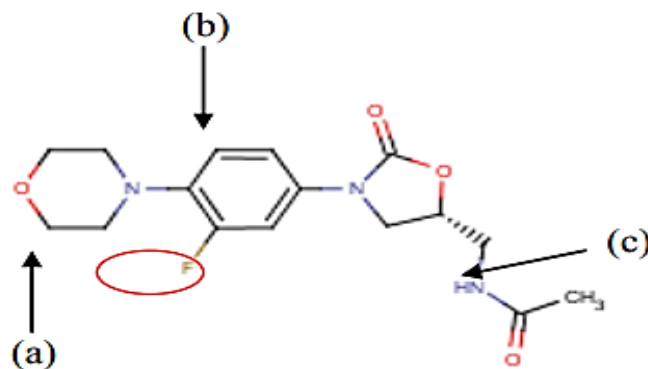


Figura 5: Estructura química de linezolid¹⁵

2.2.2 Mecanismo de acción

Linezolid actúa mediante un mecanismo de acción específico, inhibiendo selectivamente la síntesis de proteína ribosómica de las bacterias al impedir la formación del complejo de iniciación, bloqueando la transducción en un paso previo a

la elongación y posterior a la unión de la N-formil-Metionina (N-fMet) al tRNA iniciador. La inhibición se produce porque se bloquea el complejo funcional 70S, el cual es esencial en la traducción bacteriana, a través de la unión de linezolid al ARN 23S de la subunidad 50S, distorsionando así el punto de unión al ARNt (ver figura 6).^{3,16}

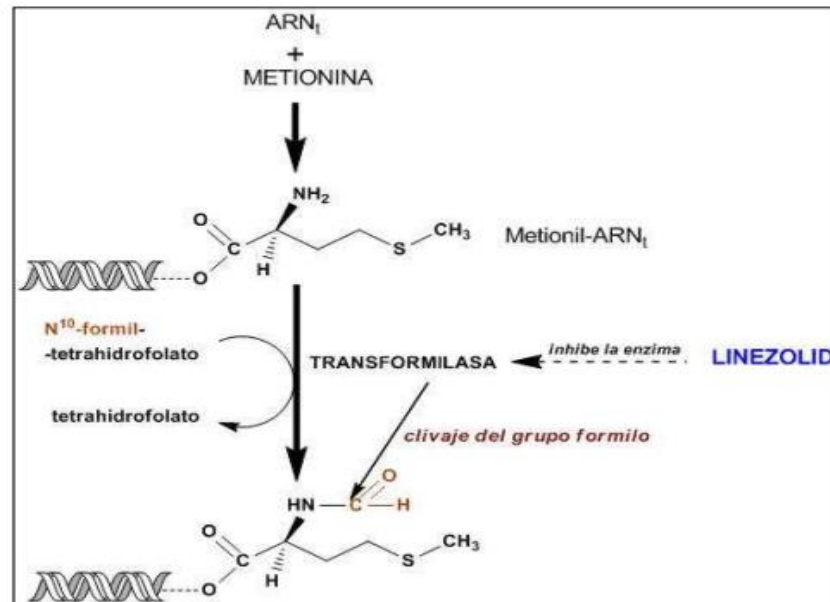


Figura 6: Mecanismo de acción de linezolid

2.2.3 Reacción Adversa a Medicamentos (RAMs)

Según los centros de farmacovigilancia define a la reacción adversa como respuesta perjudicial, no deseada e involuntaria a un producto medicinal o medicamento el cual se administra para el tratamiento de una enfermedad, para prevenir, modificar cualquier función biológica o diagnosticar a dosis habitualmente utilizada en humanos.¹⁷

2.2.4 Reacción Adversa a Medicamentos Antituberculosos (RAFAs)

La reacción adversa a fármacos antituberculosos; se presentan mayormente en el primer mes de tratamiento, algunas RAFAs van desapareciendo al poco tiempo después de la administración del medicamento, otras necesitan tratamiento con medicamentos;

reduciendo la dosis o buscando su reemplazo con otras alternativas, esto se debe tomar como último recurso según los síntomas que se presentan. Las RAFAS muy graves no se presentan con frecuencia, sin embargo, hay casos donde pueden ser incluso mortales, obligando a una suspensión temporal o definitiva de uno o más fármacos antituberculosos.¹⁷

2.2.5 Reacciones adversas hematológicas de Linezolid.

Linezolid se ha asociado a mielosupresión, evidenciándose casos de trombocitopenia, leucopenia, anemia y pancitopenia. La incidencia de trombocitopenia (plaquetas < 75% del valor normal o inicial) ha sido del 2.4% y esta RAM se encuentra asociada con la duración del tratamiento mayores a 2 semanas. La disminución de plaquetas, que en ciertas ocasiones puede ser de cierta gravedad, se revierte generalmente cuando se interrumpe el tratamiento.¹⁸

En un meta-análisis realizada en Shanghai por M. Lee et al evaluaron a 18 pacientes (tratados previamente con medicamentos antituberculosos durante 39 meses) con fracaso a la terapia de TB-MDR de los cuales 15 pacientes eran TB-XDR. Estos pacientes usaron linezolid entre el 2007 y 2010, por un promedio de 6 meses, la mayoría usó dosis de 1.200 mg diarios por vía intravenosa, asociados a 4 a 8 fármacos contra la TB-MDR, este grupo mostró un 50% de éxito; sin embargo un 94% de los pacientes presentaron una reacción adversa al medicamento: entre ellos 72% presentaron RAM hematológica y 83% problemas gastrointestinales. De las RAM hematológicas manifestadas 67% fue anemia, 39% leucopenia y 17% trombocitopenia. La mayoría de estas reacciones adversas fueron reversibles al suspender linezolid y tratar la reacción.¹⁹

En otro estudio realizado por Gerson S et al. refiere que en el tratamiento con linezolid de la tuberculosis drogoresistente ha producido casos de mielosupresión en grado variable y ha sido objeto de un estrecho seguimiento, encontrándose, en ocasiones, mayor tendencia a la leucopenia en el sexo masculino.²⁰

En un estudio de metanálisis realizado por Singh B. et al. Analizaron los datos de dos ensayos realizados hasta julio 2018, al primer grupo de 65 pacientes drogoresistentes le asignaron linezolid y sin linezolid; en el segundo ensayo a 39 pacientes se le asignó linezolid desde el inicio de su tratamiento o después de 2 meses. En el primer ensayo hubo mayor proporción de curación en los pacientes que recibieron linezolid de los que no; en cambio los pacientes del segundo ensayo tuvieron mayor probabilidad de eliminar la bacteria del esputo a 4 meses de tratamiento con linezolid a diferencia de los que iniciaron después de 2 meses. En cuanto a las reacciones adversas, los pacientes del primer ensayo tuvieron mayor probabilidad de RAMs, como el riesgo de anemia, náuseas, vómitos y daño nervioso, en los pacientes que recibieron linezolid.²¹

Datos semejantes se encontraron en un estudio de Massachusetts donde la reacción adversa presentada fueron la trombocitopenia y la anemia en pacientes tratados durante dos semanas, específicamente con linezolid. No se reportaron eventos de neutropenia; estos hallazgos apoyan datos preclínicos que sugieren que linezolid causa mielosupresión leve, reversible, dependiente del tiempo de uso.¹² Las reacciones adversas hematológicas fueron manejadas por combinaciones de suspensión temporal de linezolid, disminución de dosis y tratamiento de los síntomas.⁸

En un meta-análisis realizada sobre eficacia, seguridad y tolerancia de linezolid en los regímenes de tratamiento frente a TB-MDR y TB-XDR, encontraron que la anemia constituía el 38,1% de los efectos adversos graves, la neuropatía periférica el 47% y los trastornos gastrointestinales el 16,7%. El tratamiento con linezolid, sigue produciendo

importantes reacciones adversas que conllevan a su suspensión, sobre todo en tratamientos prolongados o en pacientes con disfunción renal.²²

2.2.6 Mecanismo de acción del efecto adverso hematológico de Linezolid

El mecanismo por el cual linezolid produce los efectos adversos hematológicos sigue siendo incierto en la actualidad. Según Gard R. et al menciona que la supresión de la médula ósea reversible por linezolid dependiente de la dosis se da por un mecanismo similar producido por cloranfenicol el cual produce la inhibición de la síntesis de proteínas mitocondriales. Una dosis diaria de 300 mg de Linezolid podría tener menos reacción adversa comparada con una dosis diaria de 600 mg de linezolid. Las recomendaciones actuales sugieren la monitorización de recuentos sanguíneos completos en pacientes predispuestos. Dada la eficacia de linezolid para tratar las micobacterias resistentes, los beneficios de la terapia con linezolid pueden superar el riesgo potencial de mielosupresión reversible. Los recuentos sanguíneos completos deben controlarse semanalmente.^{10,22}

2.2.7 Reacciones adversas relacionadas al Linezolid

Trombocitopenia. - se define al recuento menor de plaquetas en la sangre periférica por debajo de 150.000 por μL (valor de referencia: 150.000 a 450.000 por μL), varios son los mecanismos que están implicados en la producción de la trombocitopenia; se relaciona con un daño en sus precursores, células madre o células cepa, en los megacarioblastos, en los promegacariocitos y en los megacariocitos. Las manifestaciones clínicas particularmente son petequias, equimosis y sangrado por cavidades naturales, las cuales se relacionan con la severidad de la trombocitopenia, estos sólo aparecen cuando el número de plaquetas está

por debajo de 80.000 por μL y ponen en riesgo la vida cuando el recuento de plaquetas está por debajo de 10.000 por μL .^{23,24}

La Trombocitopenia inducida por drogas (TID) pueden ser producidas por fármacos como los quimioterápicos y antibióticos como el linezolid, por una acción directa sobre los precursores hematopoyéticos que son mediadas por mecanismos inmunes, se presenta generalmente luego de 2-3 días o 1-3 semanas luego de haber iniciado una droga nueva.

Algunas drogas pueden inducir a generar anticuerpos específicos contra la misma, que a su vez está unida en forma no covalente a la membrana de la plaqueta formando un complejo droga-glicoproteína. Otras generan un aumento de afinidad de anticuerpos naturales presentes previamente que, en ausencia de la droga, tienen baja afinidad por los epitopes plaquetarios.²⁴

Muchos informes han comparado la hematotoxicidad de linezolid con cloranfenicol, encontrando similitudes en la estructura y la función, ya que ambos comparten un grupo nitro que juegan un papel importante en la mielosupresión, actúan inhibiendo la síntesis de proteínas a nivel ribosómico. Existe evidencia de que la supresión reversible de la médula ósea se produce por una lesión mitocondrial. Sin embargo, se desconoce el mecanismo preciso de la trombocitopenia, aunque se ha propuesto un fenómeno mediado por el sistema inmunitario que incluye abundantes megacariocitos y aplasia eritroide y disminución de la formación de plaquetas asociada con el tratamiento prolongado.^{25,26}

Anemia. - Se consideran aquellas situaciones en la que los niveles de hemoglobina (Hb) en sangre sean inferiores a 13 g/dl en varones y a 12 g/dl en mujeres. La anemia se presenta si el organismo produce muy pocos glóbulos rojos, si destruye demasiados glóbulos rojos o si pierde demasiados glóbulos rojos.²⁷

Hay tipos de anemia, como la anemia aplásica, en el que organismo no cuenta con un número suficiente de glóbulos rojos y otros tipos de células de la sangre, como leucocitos y plaquetas, esto puede presentarse si la médula ósea ha sufrido daños y no puede producir suficientes glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. Las causas pueden ser adquiridas o hereditarias, las personas que corren más riesgo son aquellos que están recibiendo radioterapia, quimioterapia o antibióticos.^{27,28} En condiciones normales, los glóbulos rojos viven cerca de 120 días, a veces se destruyen antes de llegar al final del período de vida. La anemia hemolítica se presenta si el organismo no puede producir suficientes glóbulos rojos para reemplazar los que se destruyen, es un efecto secundario, poco frecuente que se puede producir por el consumo de medicamentos, el inicio de los síntomas varía en relación a la exposición al fármaco, al tratarse de una entidad potencialmente fatal, el medicamento debe suspenderse de inmediato. La anemia hemolítica adquirida se presenta si el organismo recibe la señal de destruir glóbulos rojos, aunque estos sean normales. Hay más de 130 fármacos implicados, entre los que sobresalen los antibióticos, como el Linezolid y cloranfenicol que causan anemia mediante la supresión de la eritropoyesis.²⁹

La hemólisis puede estar causada por una propiedad intrínseca del glóbulo rojo, como un defecto de la membrana, que lo hace más susceptible a la misma, y la hemólisis extrínseca es adquirida y provocada por un factor externo, como un anticuerpo. Cuando es inducida por medicamentos se considera una forma extrínseca, sin embargo, en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD), la hemólisis se debe a un defecto intrínseco en el glóbulo rojo, pero la exposición al medicamento puede aumentarla drásticamente. De acuerdo con los mecanismos fisiopatológicos pueden agruparse de manera general en dos grandes grupos: anemia hemolítica por medicamentos inmune y no inmune. La anemia hemolítica por medicamentos no inmune se produce cuando los

glóbulos rojos susceptibles al estrés encuentran fármacos que causan daño oxidativo, ya sea por sí mismos o a través de metabolitos o debido a un metabolismo que produce radicales libres de oxígeno.²⁹

La administración de medicamentos puede provocar la aparición de una gran variedad de anormalidades hematológicas, entre ellas la anemia hemolítica inmune por drogas (AHIPD). Del 16 al 18 por ciento de las anemias hemolíticas adquiridas corresponden a este tipo. Debido a su bajo peso molecular, muchos medicamentos sólo pueden actuar como inmunógenos al unirse con macromoléculas de los tejidos, por ejemplo, proteínas. Este complejo se denomina conjugado hapteno-proteína, y es capaz de inducir la formación de Ac específicos, pues el producto químico sencillo (no conjugado) no es capaz de inducir dicha síntesis.^{28,29} Actualmente se proponen tres posibles hipótesis que explican la anemia hemolítica por medicamentos de este tipo, sin embargo, éstos aún no están bien descritos debido al complejo funcionamiento del sistema inmune. La mayoría de los medicamentos por sí solos son moléculas no inmunogénicas debido a su bajo peso molecular.²⁸

Leucopenia. - El número normal de leucocitos en la sangre para un adulto se sitúa en torno a los 4.500-11.000, por lo tanto, la leucopenia en el adulto se define como la reducción del recuento de leucocitos o globulos blancos circulantes en la sangre periférica hasta niveles inferiores a $< 4.000/\mu\text{L}$. que representan tan sólo una parte mínima del total; el mayor volumen de estas células se encuentra en la médula ósea.^{30,31} La agranulocitosis es una condición patológica poco frecuente, una de las causas de leucopenia, potencialmente grave, puede ser de origen central o periférico, con afectación de la granulopoyesis, con lesión de los granulocitos maduros. Las alteraciones de los leucocitos pueden ser de forma y tamaño o de su funcionamiento, sobre todo los neutrófilos y los linfocitos. En ocasiones,

las personas desarrollan trastorno agranulocítico espontáneamente, pero es más frecuente que se vincule con el uso de medicamentos.³²

La leucopenia puede tener principalmente dos causas una cuando se produce una reducción repentina y anormal en el número de glóbulos blancos y otra, cuando el cuerpo no es capaz de producir el suficiente número de leucocitos. Se trata en la mayoría de los casos como enfermedades hereditarias que se sospechan en pacientes que presentan infecciones o por reacciones ante algunos fármacos tales como sulfonamidas, quimioterapia, fenotiazinas o radiación que pueden alterar la producción de glóbulos blancos en la médula ósea que impiden la producción suficiente de leucocitos. La agranulocitosis se puede producir por tres mecanismos: citotoxicidad directa sobre la médula ósea o sobre la célula, baja tolerancia o menor umbral al efecto. Sensibilidad anormal de los precursores mieloides a concentraciones terapéuticas del fármaco o sus metabolitos, e inmunológico, por hipersensibilidad alérgica.³³ La leucopenia es grave cuando los glóbulos rojos están en la sangre por debajo de 4.500 mm³. Cuando la leucopenia alcanza estos niveles, se define como neutropenia y según el tipo de leucocito se clasifica en neutropenia < 1500/mm³, linfopenia < 1000/ mm³, monocitopenia < 100/mm³ y eosinopenia < 50/mm³.^{32,33}

III.METODOLOGÍA

3.1 Tipo de estudio

El presente trabajo es de tipo observacional, descriptivo, prospectivo y longitudinal.

3.2 Ubicación espacio temporal

La presente investigación se realizó durante el periodo de febrero del 2017 a octubre del 2017, en el Servicio de Neumología (12B) y el Programa de TB del HNERM, el cual es un hospital de nivel IV.

3.3 Población de estudio

Pacientes con TB Pulmonar MDR/XDR que reciben atención en el servicio de neumología (12B) y el Programa de TB del HNERM en el periodo de febrero a octubre del 2017.

3.4 Muestra

Pacientes con TB Pulmonar MDR/XDR que reciben atención en el servicio de neumología (12B) y el Programa de TB del HNERM en el periodo de febrero a octubre del 2017 que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión

- Pacientes que presentan tuberculosis pulmonar y en tratamiento con Linezolid.
- Pacientes que usen Linezolid por RAFA.
- Pacientes hombres y mujeres entre 18 y 75 años.
- Pacientes que se atienden en el programa de TB del HNERM.

Criterios de exclusión

- Pacientes que son menores de 18 años y mayores de 75 años.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes coinfectados con VIH.

3.5 Variables

Variables dependientes: RAMs hematológicos

Variables independientes: Dosis de linezolid

Variables intervinientes: Edad, género

3.6 Recolección de datos

3.6.1 Materiales

a) Historia clínica de los pacientes.

Se obtuvieron los siguientes datos:

- Datos de los pacientes: Nombres, apellidos, edad, género, grado de instrucción, ocupación, estado civil y lugar de procedencia.
- Diagnóstico.
- Hoja de exámenes auxiliares: hemograma completo, examen bioquímico perfil hepático.
- Hoja de evolución de TBC clínica
- Hoja de tratamiento farmacológico hospitalización

b) Hoja de Seguimiento Farmacoterapéutico:

Recolección de datos:

Anamnesis Farmacológica

Consta de una hoja donde figuran datos referentes al ingreso, antecedentes patológicos, hábitos, exámenes, etc.

En la primera hoja figuran datos del paciente como:

- Nombre y apellidos, edad, peso, talla, genero, índice de masa corporal.
- Servicio donde ha sido ingresado, cama de la hospitalización.

- Signos, síntomas y relato cronológico del motivo de ingreso.
- Antecedentes patológicos, factores predisponentes, hábitos nocivos.
- Funciones vitales, exámenes físicos e impresión diagnóstica.
- Medicación habitual (dosis, frecuencia)

Monitorización:

Consta de dos hojas en donde en la primera hoja se describen:

Farmacoterapia que recibe el paciente de acuerdo a su problema de salud, incluye:

Medicamento, problema de salud, dosis, frecuencia, vía, inicio - fin del tratamiento y días de seguimiento.

Pruebas, exámenes complementarios, signos vitales (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura, presión) durante los días de seguimiento.

En la segunda hoja se describe:

Exámenes de laboratorio y su evolución en el periodo de tratamiento; incluye pruebas hematológicas (leucocitos, hemoglobina, hematocrito, plaquetas, linfocitos, neutrófilos) (Anexo 9.2).

c) Kardex de enfermería del servicio de Neumología (12B)

d) “Formato de Algoritmo de decisión para la evaluación de la relación de causalidad de una Reacción Adversa a Medicamentos según la Resolución Directoral N° 813-2000-DG-DIGEMID”.³⁴ Utilizado en el Sistema de Farmacovigilancia del HNERM:

Es un formato que reúne una serie de preguntas con puntajes agrupados en factores determinantes de la relación de causalidad, las cuales “son secuencia temporal, conocimiento previo, efecto del retiro de medicamento, efecto de reexposición al

medicamento sospechoso, existencia de causas alternativas, factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad y exploraciones complementarias”.

Este algoritmo categoriza las RAMs según el puntaje obtenido en RAM definida, probable, posible, condicional, improbable y no clasificada; a su vez para complementar la evaluación categoriza la gravedad de la RAM en No serio, Serio y Grave (Anexo 9.3).

e) Material bibliográfico.

3.6.2 Procedimientos

Se recolectó información de los pacientes que usen como tratamiento linezolid en las herramientas mencionadas en la sección 3.5.1; de quienes se registró los siguientes datos de interés:

- Edad, género, fecha de ingreso, relato cronológico del hecho, grado de instrucción, ocupación, lugar de procedencia, signos y síntomas.
- Resultados de las pruebas bioquímicas (transaminasas, creatinina, bilirrubina, etc.), pruebas hematológicas (hemoglobina, leucocitos, plaquetas).

3.6.3 Análisis de datos

Los datos obtenidos se analizaron utilizando la hoja de seguimiento farmacoterapéutico y el formato de algoritmo de causalidad (Sección 3.5.1); los cuales se procesaron en una computadora utilizando el programa Excel versión 2010, los resultados se presentaron utilizando tablas y/o gráficos.

IV. RESULTADOS

Tabla 1. Tabla matriz de los pacientes con TB pulmonar tratados con linezolid

N°	Edad	Género	Perfil de resistencia	Tratamiento farmacológico	RAFA	Tiempo de aparición de la RAM hemtológica	RAM hematológica
1	40	Femenino	TB MDR	Z,Amk, Mfx,Cs, Amx/CLV,lnz, imipenem/Cilastatina, piridoxina	-	120 días	Anemia leve
2	26	Femenino	TB MDR	Mfx, Cs, Amx / CLV, Lnz, imipenem/Cilastatina, piridoxina	-	-	-
3	58	Masculino	TB XDR	Amk, Mfx,Cs,Amx/CLV, Lnz, Imipenem/Cilastatina, Piridoxina	-	-	-
4	29	Femenino	TB XDR	Amk, Mfx, Amx/CLV, Lnz,imipenem/cilastatina, piridoxina	-	120 días 180 días	Anemia leve Anemia leve
5	24	Femenino	TB MDR	E, Km, Lnz, Amx/ CLV, Z, Mfx, imipenem/Cilastatina	RAFA gástrico	30 días 45 días 60 días 180 días	Anemia leve Anemia moderada Anemia leve Anemia leve
6	33	Masculino	TB XDR	Km, Lnz,Cs, Mfx, Amx/CLV, Imp/cilastatina, piridoxina	-	54 días	Anemia leve
7	21	Femenino	RAFA a esquema I	Z, Cm, Mfx, Cs, Lnz, piridoxina	RAFA hepático y dérmico	3 días 60 días 180 días	Anemia moderada Anemia leve Anemia leve
8	23	Femenino	TB XDR	Eto,Mfx,Cs,Lnz,Imipenem/Cilastatina, piridoxina	-	-	-
9	28	Femenino	TB XDR	Eto,Mfx, Cs,Lnz,Imipenem/cilastatina, piridoxina	RAFA Hepática	-	-

Tabla 2. Pacientes ingresados al programa de control de tuberculosis y pacientes incluidos en el estudio (febrero-octubre 2017).

	Población	Población de estudio
Número de pacientes	85	9
%	100%	11%

Durante el periodo de estudio 85 pacientes ingresaron al programa de TB (100 %) de los cuales se obtuvo como población de estudio 9 pacientes con TB MDR/XDR (11 %) que cumplieron los criterios de inclusión.

Tabla 3. Pacientes con TB pulmonar que recibieron tratamiento con linezolid, según grupo etario (febrero-octubre 2017).

Rango de edad	N°	%
18 – 32	6	67%
33 – 46	2	22%
47 – 60	1	11%
61 – 75	0	0%
Total	9	100%

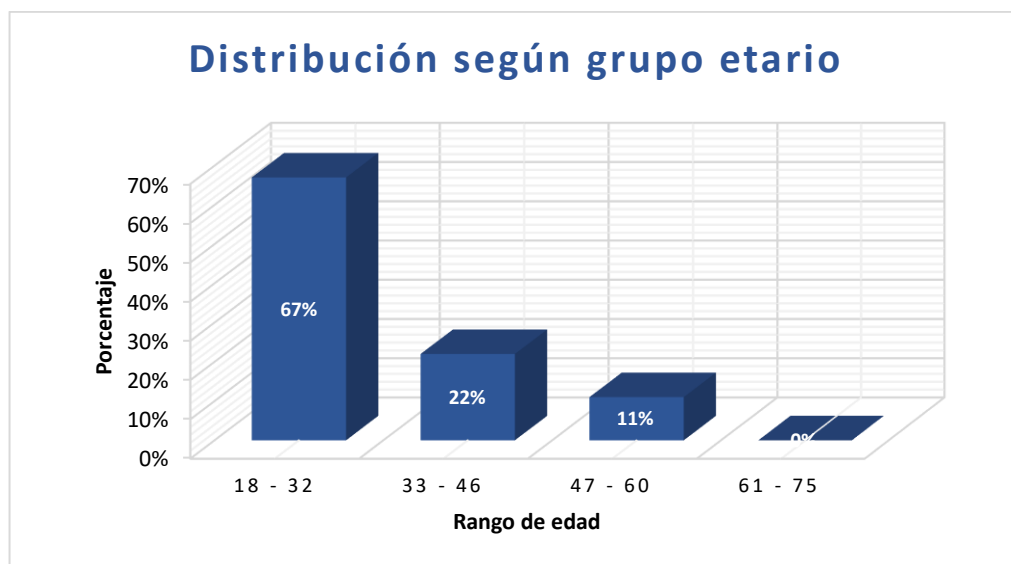


Figura 1. Pacientes con TB pulmonar que recibieron tratamiento con linezolid, según grupo etario (febrero-octubre 2017).

El rango de edad de 18-32 años representó el 67 % de la población estudiada.

Tabla 4. Pacientes con TB pulmonar que recibieron tratamiento con linezolid, según género (febrero-octubre 2017).

Genero	N°	%
Femenino	7	78%
Masculino	2	22%
Total	9	100%

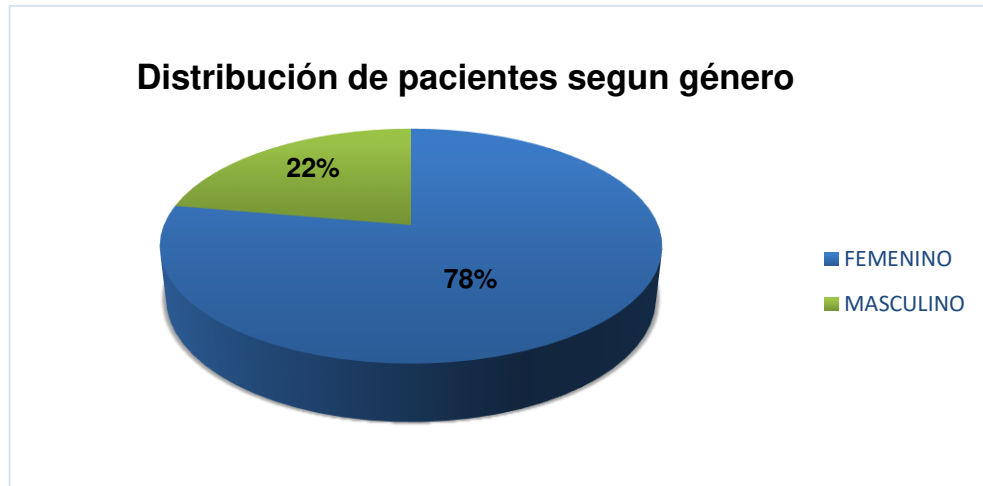


Figura 2. Pacientes con TB pulmonar que recibieron tratamiento con linezolid según género.

De la población estudiada, el 78 % representó al género femenino y un 22 % al masculino.

Tabla 5. Pacientes con TB pulmonar que recibieron tratamiento con linezolid según nivel de instrucción (febrero-octubre 2017).

Nivel de instrucción	N°	%
Primaria	1	11.11
Secundaria	3	33.33
Superior	5	55.56
Total	9	100.00

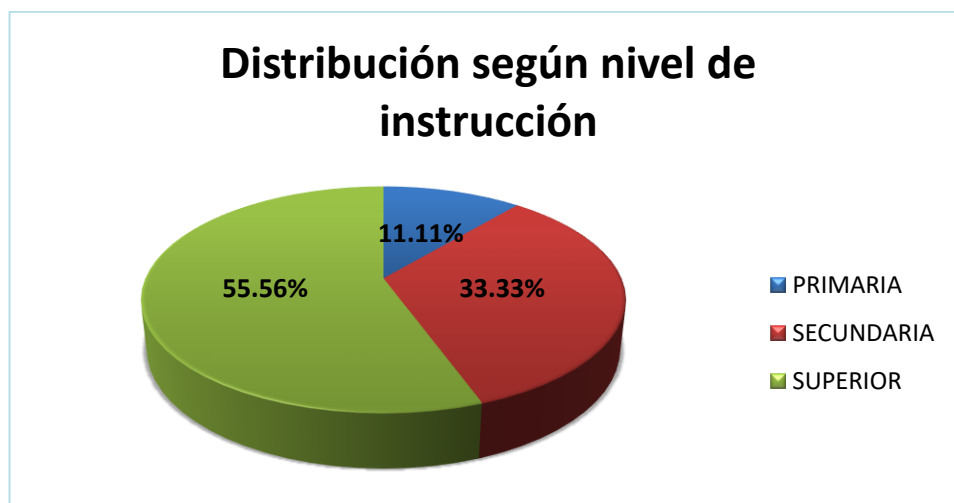


Figura 3. Pacientes con Tb pulmonar que recibieron tratamiento con linezolid según nivel de instrucción (febrero-octubre 2017).

De la población estudiada se obtuvo que el 55.56% presentaron un grado de instrucción superior, el 33.33 % presentaron nivel secundario y el 11.11 % presentó solo nivel primario.

Tabla 6. Pacientes con TB pulmonar que recibieron tratamiento con linezolid según ocupación (febrero-octubre 2017).

Ocupación	Nº de pacientes	%
Asistente contable	2	22.22
Asistente administrativo	1	11.11
Técnico soldador	1	11.11
Agricultor	1	11.11
Call center	1	11.11
Fotografía	1	11.11
Ama de casa	1	11.11
Responsable lineal de vestuario	1	11.11
Total	9	100.00



Figura 4. Pacientes con TB pulmonar que recibieron tratamiento con linezolid según ocupación (febrero-octubre 2017).

De la población estudiada el mayor porcentaje (22.22 %) pertenecen a la ocupación de asistente contable.

Tabla 7. Pacientes con TB pulmonar que recibieron tratamiento con linezolid según lugar de procedencia (febrero- octubre 2017).

Lugar de procedencia	Nº	%
Cercado De Lima	3	33.33
Chorrillos	2	22.22
Cañete	1	11.11
Surquillo	1	11.11
San Isidro	1	11.11
Villa El Salvador	1	11.11
Total	9	100.00

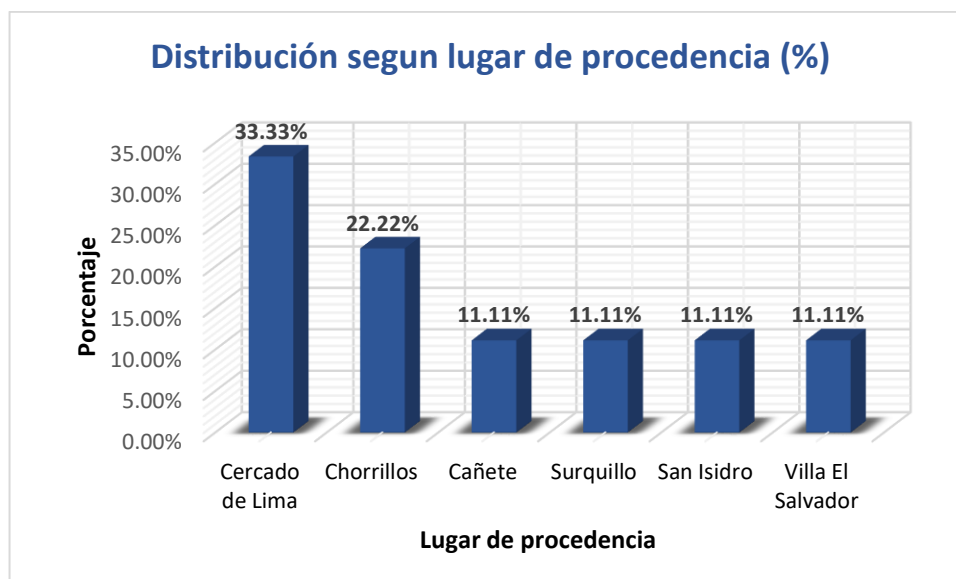


Figura 5. Pacientes con TB pulmonar que recibieron tratamiento con linezolid según lugar de procedencia (febrero- octubre 2017).

De la población estudiada el mayor porcentaje (33.33 %) provienen del distrito de Cercado de Lima.

Tabla 7. Frecuencia de reacciones adversas en los pacientes con TB pulmonar que recibieron tratamiento con linezolid (febrero-octubre 2017) (Anexo 9.1)

Sospecha de reacción adversa	Nº	Frecuencia de reacciones adversas (%)
Nauseas	6	16
Vómitos	5	13
Anemia	5	13
Tinnitus	3	8
Aumento de la ALT	3	8
Aumento de la AST	3	8
Cefalea	2	5
Mareos	2	5

Hipoacusia	2	5
Intolerancia gástrica	2	5
Aumento de la bilirrubina	2	5
Diarrea	1	3
Ototoxicidad	1	3
Fiebre	1	3
Leucopenia	0	0
Trombocitopenia	0	0
Total de sospechas de RAMs	38	100

De acuerdo a la distribución de sospecha de reacciones adversas presentados por los pacientes que recibieron linezolid como tratamiento se observa que, el mayor porcentaje fueron las náuseas (16 %), seguido de los vómitos (13%) y la anemia (13%); como menor porcentaje está la fiebre (3%), ototoxicidad (3%), diarrea (3%) y ningún caso de leucopenia ni trombocitopenia.

Tabla 8. RAM analizada por el algoritmo de Karch y Lasagna para encontrar la asociación entre la anemia y el uso de Linezolid (Anexo 9.3).

Anemia			Relación de causalidad de las RAMs											
Frecuencia		%	RAM improbable		RAM condicional		RAM posible		RAM probable		RAM definida		Anemia asociada a Linezolid	
Total de pacientes	9	100 %	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%
Pacientes que presentaron RAM (anemia)	5	56%	0	0%	1	11 %	4	44 %	0	0%	0	0%	4	44 %

Luego de analizar por el algoritmo de Karch y Lasagna se obtuvo que el 44 % (4/9) estuvo asociada al uso de Linezolid; de los cuales a 3 pacientes se les otorgó puntaje de 4 y a 1 paciente se le otorgó puntaje de 5 clasificándolos como RAM posible.

Para otorgar dichos puntajes se tomaron en cuenta lo siguiente: de los 3 casos que presentaron puntaje 4, en un paciente no hubo secuencia temporal ya que antes de haber iniciado el tratamiento ya presentaba anemia, por lo tanto, no hubo retiro del medicamento, sin embargo, recibió tratamiento al respecto.

En los dos casos restantes con puntaje de 4 sí hubo secuencia temporal y se presenta de la siguiente manera; en el primer caso los niveles de hemoglobina bajaron a partir del día 39 de haber iniciado el tratamiento con Linezolid, llegando a presentar anemia leve hasta los 41 días, pasando a anemia moderada los 3 días restantes y volviendo a anemia leve hasta los 55 días de iniciado el tratamiento, la RAM no mejoró con el retiro de la medicación y aparece de nuevo frente a una reexposición; en el segundo caso, los niveles de hemoglobina bajaron a partir del día 65 de iniciado el seguimiento a un paciente continuador, llegando a presentar anemia leve hasta los 102 días, no hubo retiro del medicamento por presentar tolerancia a la reacción. Para la evaluación de causas alternativas de estos tres casos se puede determinar que se encuentran explicaciones más verosímiles como la relación entre la patología y la reacción presentada.

Para el puntaje de 5 sí hubo secuencia temporal ya que a partir del día 63 de haber iniciado el seguimiento a un paciente continuador, los niveles de hemoglobina bajaron llegando a presentar anemia leve hasta los 155 días de seguimiento, no hubo retiro del medicamento, la RAM no mejoró, y siguió presentándose la reacción. Para la evaluación de existencia de causas alternativas se encuentra mayor verosimilitud en una explicación alternativa que la relación causal con linezolid.

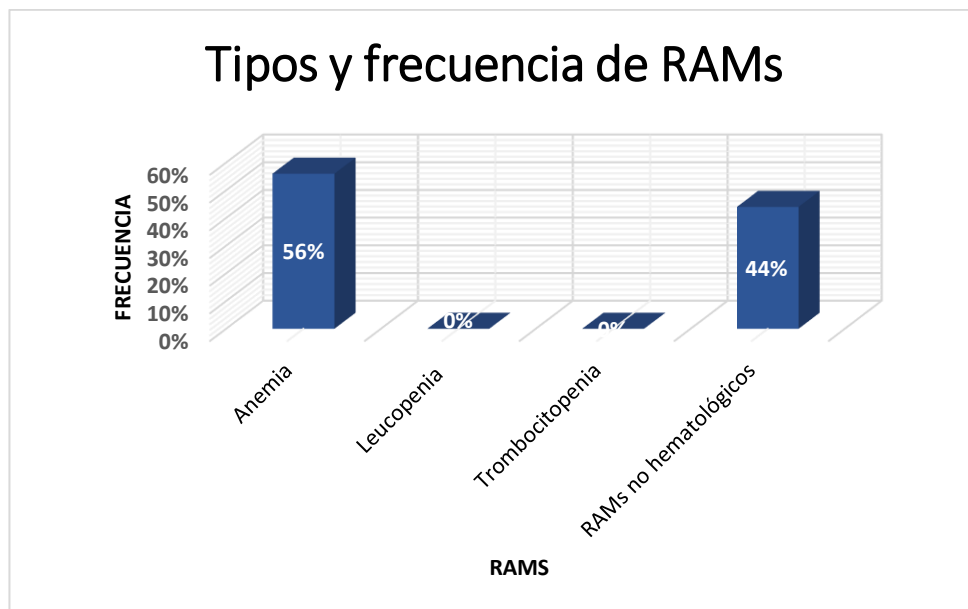


Figura 6. Pacientes con TB pulmonar que recibieron tratamiento con linezolid según frecuencia y tipo de RAMs hematológicos (febrero-octubre 2017).

De la población de estudio, el 56 % presentaron reacciones adversas hematológicas y 44 % presentaron solo RAMs no hematológicos.

Tabla 9. Tiempo de aparición de RAMs hematológicas según la gravedad.

Resultados								
Días de tratamiento (Linezolid 600 Mg C/24h)		Anemia leve 9-12 g dl ⁻¹	Anemia moderada 6-9 g. dl ⁻¹	Anemia grave 6 g. dl ⁻¹	Leucopenia menor a 4.0 x10 ⁹ L ⁻¹	Trombocitopenia < a 130.000 mm ³	Trombocitosis >a 400.000/mm ³ .	Total de casos
Tiempo de aparición de RAMs	1-60 días	3	2	0	0	0	3	8
	61- 120 días	2	0	0	0	0	1	3
	121- 180 días	3	0	0	0	0	1	4
	181- 240 días	0	0	0	0	0	0	0
	241- 273 días	0	0	0	0	0	0	0
Total de casos		8	2	0	0	0	5	15

FUENTE: Datos recolectados de las historias clínicas de los pacientes del HNERM

Se presentaron mayores casos de anemia leve durante el periodo de estudio de 1-180 días de tratamiento, de la misma manera también presentaron anemia moderada durante el periodo de 1-60 días de tratamiento y además se determinó pacientes con trombocitosis durante el periodo de 1-180 días de tratamiento.

Tabla 10. Frecuencia de RAMs hematológicas según causalidad.

Causalidad	N°	%
Improbable	0	0
Condicional	1	11
Posible	4	44
Probable	0	0
Definida	0	0
Casos de RAM no hematológicos	4	44
Total de pacientes	9	100

De acuerdo a la relación de causalidad de las RAMs según el algoritmo utilizado en el Sistema de Farmacovigilancia del HNERM, se observa mayor frecuencia de reacciones adversas hematológicas que son posibles con (44%) y seguida de las condicionales (11 %).

Tabla 11. Frecuencia de RAMs hematológicas según nivel de gravedad.

Gravedad	N°	%
No serio	5	56
Serio	0	0
Grave	0	0
Casos de RAM no hematológico	4	44
Total de pacientes	9	100

De acuerdo a la distribución de RAMs según nivel de gravedad se presentaron con mayor frecuencia las reacciones adversas no serias (56 %) y ninguna definida como serio o grave.

V. DISCUSIÓN

Actualmente se está utilizando linezolid como una nueva alternativa en el esquema de tratamiento de tuberculosis pulmonar. La inclusión en los esquemas va aumentando debido al éxito en el tratamiento de TB MDR / XDR.

El presente estudio observacional, descriptivo, prospectivo y longitudinal tuvo un tiempo de duración de 9 meses, en ese periodo se logró incluir a 9 pacientes que cumplían con los criterios establecidos de exclusión e inclusión de un total de 85 pacientes que ingresaron al programa de TB.

En nuestro estudio, del total de pacientes el 78 % fueron mujeres y el 22 % varones; el 67 % de la población estudiada se encontró en el rango de 18 a 31 años de edad; el 66.67 % de personas infectadas con TB drogo resistente tenía estudios superiores y el lugar de procedencia de los pacientes atendidos representó en mayor porcentaje al distrito de Chorrillos y Lima (22.22 %). Esta distribución por edad es similar a lo reportado en el análisis epidemiológico realizado por el Ministerio de Salud², donde el rango de edad se encontró entre 15 y 39 años en pacientes con TB-MDR y un promedio de 33 años para TB XDR; sin embargo, la distribución por género, estudios y procedencia no coincide con el estudio mencionado.

En nuestro estudio, los pacientes evaluados utilizaron Linezolid 600 mg al día, vía oral o endovenosa, concomitante con otros medicamentos antituberculosos, lo cual se mantuvo durante el periodo de tratamiento que requirió el estudio. Como se indica en la tabla 7, se produjo en todos los pacientes alguna forma de reacción adversa; siendo en mayor porcentaje náuseas (16%), seguido de vómitos (13%), anemia (13%), tinitus (8%), aumento de ALT y AST (8%); en menor porcentaje cefalea, mareos, hipoacusia,

intolerancia gástrica, aumento de bilirrubina (5%) y diarrea, ototoxicidad y fiebre (3%), estos hallazgos fueron de similar importancia con el estudio realizado por Sotgiu G. et al³⁵. donde reportó como mayor porcentaje de reacciones adversas los trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos) (16.7%) y seguido de la anemia (38.1 %), cabe mencionar que este estudio fue realizado en una mayor cantidad de población (79 pacientes) y con lo descrito por S. Tang et al³⁹. donde el 48 % presentaron nauseas/vomitos los cuales estaban posible o probablemente relacionados a linezolid, estas RAMs mejoraron reduciendo la dosis de linezolid o suspendiendo el tratamiento temporalmente; asimismo la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios⁴¹, donde menciona que la reacción adversa con más frecuencia relacionada al uso de linezolid son los vómitos acompañados de nauseas, en dicho estudio se realizó un ensayo clínico donde a los pacientes se les administró 600 mg dos veces al día durante un máximo de 28 días.

Una evaluación causal de las RAMs es de mucha importancia para determinar la relación existente entre el evento adverso presentado y el medicamento en estudio. Para establecer la relación causal entre el uso de linezolid y la aparición de anemia, leucopenia y trombocitopenia, se aplicó el algoritmo de Karch y Lasagna modificado utilizado en el Sistema de Farmacovigilancia del HNERM³⁴.

Luego del análisis del algoritmo de Karch y Lasagna modificado Se encontraron 5 (56%) casos de anemia como RAM hematológico asociada a linezolid que usaron una dosis de 600 mg al día en su tratamiento, ninguno interrumpió su tratamiento debido a que se realizó seguimiento semanal del hemograma de cada paciente y se controló con terapia farmacológica.

Los resultados fueron similares con el metanálisis de estudios retrospectivos y prospectivos realizado por S. Giovanni et al.³⁵ donde la principal reacción adversa fue la anemia con 38,1% a una dosis de 600 mg al día. De igual manera, fue similar con el estudio retrospectivo de Liu Y. et al.³⁶, en donde 6 pacientes de un total de 16, presentaron RAMs hematológicos; de los cuales 4 presentaron anemia de leve a moderada y 2 pacientes presentaron trombocitopenia leve, siendo la RAM mayoritaria la anemia; no se interrumpió su tratamiento debido a que todos los pacientes recibieron vitamina B6 como parte de su régimen de tratamiento; en nuestro estudio ningún paciente presentó trombocitopenia. Sin embargo, en un estudio reporte de un caso publicado por R. Garg et al.²² un paciente presentó pancitopenia (anemia, leucopenia y trombocitopenia) a los 30 días de iniciado su tratamiento con Linezolid a una dosis de 600 mg cada día a diferencia de nuestro estudio donde ningún paciente presentó pancitopenia.

Con respecto a la relación existente entre la frecuencia de aparición de la RAM hematológica (anemia) y el momento de aparición de estos por el uso de linezolid, se evaluó a los pacientes continuadores y pacientes iniciadores que usaron linezolid 600 mg al día en su esquema de tratamiento de TB pulmonar MDR y XDR.

Durante los primeros 60 días de seguimiento se identificó 3 pacientes iniciadores con anemia, de los cuales un paciente presentó anemia leve los primeros 30 días de tratamiento; sin embargo, a los 45 días presentó anemia moderada y a los 60 días volvió a presentar anemia leve, el segundo paciente iniciador presentó a los 3 días de tratamiento, anemia moderada, luego a los 60 días presentó anemia leve, el tercer paciente presentó solo anemia leve a los 54 días de iniciado el tratamiento.

Se identificó a 2 pacientes continuadores que presentaron anemia leve durante los primeros 120 días de seguimiento.

Durante los primeros 180 días de seguimiento se identificó a 2 pacientes iniciadores y un continuador que presentaron anemia leve, las cuales se lograron controlar con adición de piridoxina en su terapia farmacológica como sugiere la Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las personas afectadas por tuberculosis¹¹ y es similar al estudio realizado por Yu. Liu et al.³⁶ donde concluyeron que la administración de la piridoxina podría disminuir la toxicidad hematológica; y también es similar con un estudio de caso clínico realizado por M. Hernández et al.¹⁸ donde se reportó que una paciente presentó anemia grave a los 139 días de iniciado el tratamiento con Linezolid 600 mg al día. También es similar con un estudio realizado por H. B.Xu et al.³⁷ donde reportó 12 pacientes con TB MDR presentaron como reacción adversa hematológica la anemia, de los cuales 7 pacientes presentaron anemia leve a moderada y 5 pacientes presentaron anemia severa a los 180 días de tratamiento.

En el presente estudio no se encontró ningún caso de trombocitopenia ni leucopenia, esto se puede atribuir a diversos factores, como la dosis administrada de linezolid, la geografía, así como la inclusión de piridoxina en su tratamiento. A diferencia del estudio realizado por Yu. Liu et al.³⁶ donde 2 pacientes de 16, a quienes se les administró 600 mg de Linezolid al día, presentaron trombocitopenia; según el autor la disminución de la cantidad de casos de trombocitopenia y otras RAMs hematológicas se debe a la administración de piridoxina (vitamina B6) en una dosis de 50 mg a 100 mg al día.

Los mecanismos por los cuales linezolid presenta reacciones adversas hematológicas no están bien determinados. Asimismo un estudio realizado por R. Gar et al.²² refiere que el mecanismo por el cual existe mielosupresión reversible, depende de la dosis administrada

al paciente y porque linezolid produce una inhibición en la síntesis de proteínas mitocondriales, en este estudio refiere que a dosis de 600 mg al día existe un alto perfil de toxicidad hematológica y que con una dosis de 300 mg al día podría tener menos reacciones adversas, sin embargo nuestro estudio encontró con respecto a una dosis de 600 mg al día, como única reacción adversa hematológica la anemia leve a moderada, siendo esta tolerada y controlable con medicamentos. Un estudio retrospectivo realizado por W. Jung et al.³⁸ realizado a 51 pacientes en Corea del Sur, quienes recibieron una dosis de linezolid de 300 mg al día como tratamiento de la tuberculosis MDR/XDR concluyeron que a la dosis utilizada, linezolid es eficaz y los pacientes solo presentaron como reacciones adversas hematológicas trombocitopenia (8 pacientes) y leucopenia (2 pacientes), sin embargo refiere que el uso de linezolid a esa dosis puede llevar a una resistencia adquirida al medicamento.

En el presente estudio los pacientes evaluados presentaron una amplia combinación de medicamentos que formaron parte de su esquema de tratamiento de TB MDR/XDR, lo cual también influyó en el desarrollo de reacciones adversas, asimismo es importante señalar que la aparición de reacciones adversas durante el régimen de tratamiento de la TB no es muy clara, algunos autores concluyen que depende de la dosis administrada como M. Lee et al.¹⁹ y Tang et al.³⁹ donde evaluaron a dos grupos, a uno de ellos se les administró una dosis de 600 mg al día y al otro 300 mg al día, durante máximo 18 y 24 meses de tratamiento de TB XDR respectivamente en cada estudio. Los pacientes que recibieron 300 mg presentaron menos reacciones adversas en comparación con los que recibieron 600 mg al día. La literatura aún no define acerca de la dosis diaria óptima de linezolid para el tratamiento de la TB, asimismo el estudio de metanálisis realizado por Bolhuis et al.⁴⁰ considera que una dosis diaria de 600 mg de linezolid podría ser apropiada para equilibrar

la eficacia y toxicidad. Al ser un medicamento de una ventana terapéutica muy estrecha, menciona que el tratamiento con linezolid podría personalizarse. En un informe realizado por MINSA³, indica que cuando se administra linezolid a largo plazo (más de 28 días) debe realizarse seguimiento a los pacientes, la dosis administrada y de las reacciones adversas que podrían presentar, así como también garantizar el monitoreo continuo de hemograma completo de los pacientes.

. La OMS⁴ recomienda utilizar linezolid (medicamentos del grupo A), como primera opción para el esquema de tratamiento de la TB MDR/XDR, en el presente estudio los pacientes evaluados no presentaron RAMs hematológicos y no hematológicos graves que puedan conllevar a la exclusión de los esquemas de tratamiento para MDR/XDR, en lo contrario el uso de linezolid cada vez va en aumento.

VI. CONCLUSIONES

1. Se identificaron 14 RAMs durante el periodo de estudio, y 7 RAMs posibles relacionadas al uso de Linezolid, las cuales son: anemia, vómito, hipoacusia, intolerancia gástrica, náuseas, fiebre y tinnitus.
2. Se determinó como RAM hematológica a la anemia, la cual está relacionada al uso de Linezolid, siendo el 44 % como reacción adversa posible y 11 % como condicional; según su gravedad se clasificó en anemia leve y moderada.

No se presentaron como RAMs hematológicos: leucopenia y trombocitopenia.
3. La frecuencia de anemia en los pacientes con TB pulmonar fue 56 % (5 casos).
4. A los 60 días de tratamiento con linezolid 3 pacientes iniciadores presentaron anemia leve y a los 180 días 2 pacientes continuadores y un iniciador presentaron anemia leve.

VII. RECOMENDACIONES

- El profesional de Salud debe reportar las diversas sospechas de reacciones adversas para generar una base de datos e indicadores y poder llevar un mejor control de la farmacoterapia en los pacientes con polifarmacia.
- Realizar más estudios relacionados a nuevos medicamentos y esquemas de tratamiento de TB MDR y XDR para que se pueda incluir como esquemas alternativos en el petitorio farmacológico.
- Realizar un seguimiento más frecuente de las pruebas bioquímicas y hematológicas para poder determinar eficazmente las posibles reacciones adversas y su manifestación durante el periodo de tratamiento.
- Se debe promover la práctica del seguimiento farmacoterapéutico con una participación activa del Químico farmacéutico con el fin de proporcionar una información completa a los profesionales de salud para disminuir la incidencia de reacciones adversas.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Alarcón V, et al. “Tuberculosis en el Perú: Situación epidemiológica, avances y desafíos para su control”. Rev. Perú Med. Exp. Salud Publica. 2017 [citado 2019 enero]; 34 (2): 300-305. Disponible en: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/2384>
2. “Análisis de la Situación Epidemiológica de la Tuberculosis en el Perú”. MINSA- Dirección general de epidemiología. [citado 2019 enero] 2016. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3446.pdf>
3. Ministerio de Salud del Perú-DIGEMID. Informe N° 006-2016, Linezolid 600 mg tabletas. 2016 [citado 2019 enero]. Disponible en: http://repositorio.minsa.gob.pe:8080/jspui/bitstream/MINSA/79706/1/06_2016_INFORME_LINEZOLID.pdf?fbclid=IwAR2fbO_-
4. World Health Organization; Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug and rifampicin resistant tuberculosis (MDR/RR-TB), 2018 [citado 2019 mayo]. Disponible en: https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_RapidCommunicationMDRRTB.pdf?ua=1
5. “Boletín Epidemiológico del Perú”, MINSA. 2018. [citado 2019 enero]. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2018/11.pdf?fbclid=IwAR3diTTxKLgXMtNv2F7aXXhnpplslPcue56GBAG5rVaCqsQ14mWapxh9iAw>.
6. Mendoza A, et al. Tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR) historia y situación actual. Acta Médica Peruana - ISSN 1728-5917. [Revista en internet].

- 2008 [citado 2019 enero];25(4). Disponible en:
<http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v25n4/a11v25n4.pdf>
7. Palmero D, et al. Reacciones adversas a fármacos en tuberculosis multiresistente. 2010; [citado 2019 enero] 70: 427-433. Disponible en:
<https://pdfs.semanticscholar.org/bf13/b3ff2e9b980903483f1cf67539f25e98cc0e.pdf>
 8. World Health Organization (OMS); Tuberculosis farmacorresistente; 2012 [Internet]. [citado 2019 enero]. Disponible en:
<https://www.who.int/tb/challenges/mdr/tdrfaqs/es/>
 9. Arias Fabiola, Scappaticcio Angélica, Herrera Tania. Resistencia primaria a fármacos anti-tuberculosos en Chile 2011-2012, ISSN 0716-1018. Chile. [Revista en Internet] 2015. [citado 2019 enero]; 32(4). Disponible en:
<https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v32n4/art02.pdf>
 10. “Norma Técnica de la salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis”. 2013 MINSA. [citado 2019 enero] Ed. diciembre 2014; Bussines San S.A.C [internet]. Disponible en:
<http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180308083418.pdf>
 11. “Norma Técnica de la salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis”; aprobada por R.M. N°752-2018 [internet]. [citado 20 de febrero del 2019] Minsa. Disponible en:
<http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180926111143.pdf>
 12. French G. Safety and tolerability of linezolid. Journal of Antimicrobial Chemotherapy [internet]. 2003 [citado 2019 enero]; 51 Suppl. 2: 45–53. Diponible en: https://academic.oup.com/jac/article/51/suppl_2/ii45/2473482
 13. Ascensios L, Quispe N, Mendoza T A, y col. Vigilancia nacional de resistencia a medicamentos anti tuberculosis, Perú 2005-2006. Rev Perú Med. Exp. Salud

Pública. [Internet] 2009 [citado 2019 enero]; 26 (3). Disponible en:
<http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v26n3/a03v26n3.pdf>

14. Calvo N. Resistencia plásmidica a linezolid en *Staphylococcus aureus* y estafilococos no productores de coagulasa. 2017 [Tesis] Salamanca: Universidad de Salamanca. Disponible en:
https://gredos.usal.es/jspui/bitstream/10366/135750/1/DMPSPMM_CalvoSanchezN_ResistenciaPlasmidica.pdf.
15. Prats M. Linezolid: estudio de utilización, farmacocinética, efectividad y seguridad 2016 [Tesis] Madrid: Universidad Complutense de Madrid 2017. Disponible en:
http://eprints.ucm.es/43960/1/T39027.pdf?fbclid=IwAR3iVr7ljI4H0Mz9ML79JuiMRlh5v4-WubaRFoknz_cAzEuaSy5fFoCQbQQ.
16. Peña Carlos M., Victorino Farga C. Nuevas perspectivas terapéuticas en tuberculosis. Comité Técnico Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis, Ministerio de Salud de Chile. Rev. 2015; 31: 170-176. Disponible en:
<https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcher/v31n3/art05.pdf>.
17. María R, Schiaffino S. García G. Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Buenos Aires, Argentina. Ediciones farmacológicas; 2018. Programa Nacional de Farmacovigilancia en Ecuador. p. 136-151.
18. Hernández Sánchez M., Saldaña Pérez M., Sanz Márquez S. Toxicidad hematológica por linezolid en tuberculosis multirresistente. Rev Patol. Respir. [internet] [citado 2019 enero] 2014; 17(3): 101-103. Disponible en:
http://www.revistadepatologiarespiratoria.org/descargas/pr_17-3_101-103.pdf.

19. Lee M. et. al. Linezolid for Treatment of Chronic Extensively Drug Resistant Tuberculosis [internet]. 2012 [citado 2019 enero]; 365: 1508-1518. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1201964#t=article>.
20. Gerson S.et al. Hematologic Effects of Linezolid: Summary of Clinical Experience. Antimicrob. Agents Chemother. [internet] 2002 [citado 2019 enero]; 46: 2723-6.
21. Singh B, Cocker D, et al. Linezolid for managing people with drug-resistant tuberculosis. Cochrane. [citado 2019 enero] 2019; 36(3):1-5. Disponible en: https://www.cochrane.org/CD012836/INFECTN_linezolid-managing-people-drug-resistant-tuberculosis.
22. Gard R., Kumar A, et al. Linezolid induced pancytopenia in a patient of extensively drug resistant pulmonary tuberculosis: An unusual outcome. The Journal of Association of Chest Physicians. 2016 [citado 2019 enero]; 4(1):21-23. Disponible en: http://www.jacpjjournal.org/temp/JAssocChestPhysicians4121-6255251_172232.pdf.
23. Soler Noda Gilberto, Aquino Rojas Suharmi, Bencomo Hernández Antonio. Trombocitopenia inducida por fármacos. Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoterapia. 2017;33(3): p. 42-54.
24. Flores, MG. Hematologías-Diagnóstico de citopenias, algoritmo de estudio, Argentina, [citado 2019 enero] 2017; Vol. 21 p. 250-278. Disponible en: http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol21/extra3/36-vol21-extra_noviembre.pdf
25. Bayrama Nuri, Düzgöl Mine. Efectos adversos relacionados con la linezolid en la práctica clínica pediátrica Arch. Argent. Pediatr. 2017;115 (5):470-475
26. Yasuhiro Tsuji, Holford Nicholas H.G. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid-induced thrombocytopenia in hospitalized patients.

- Br J Clin Pharmacol [internet]. 2017 [publicado enero del 2017]; 83 p. 1758–1772
 Disponible en:
<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bcp.13262>
- 27.** National Institutes of Health. Guía sobre la anemia. [citado 2019 enero] 2017
 Disponible en: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/public/blood/anemia-inbrief_yg_sp.pdf
- 28.** Hernández Martínez Alejandro, Roldán Tabares Mabel Dahiana. Anemia hemolítica asociada a fármacos antimicrobianos. Enfermedades infecciosas y microbiología; [citado 2019 enero] 2018 38 (3): 81-85. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2018/ei183d.pdf>
- 29.** Chaves Mario, Lomonte Bruno. Anemias hemolíticas por autoinmunidad y por mecanismos inmunes inducidos por medicamentos. Departamento Análisis Clínicos, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica. [citado 2019 enero]
 Disponible en:
http://www.kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/29538/1981_RevCostCienciasMed_Chaves_anemias_autoimmune.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- 30.** Palavecino Marcela. Toxicidad antibacterianos: farmacocinética-farmacodinamia: prevención y manejo. Rev. Medicina. Clin. Condes [citado 2019 enero] 2014; 25 (3).
 Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864014700616?via%3Dihub>
- 31.** Islas Refugio Granados, De la Teja Angeles Eduardo, Bravo Lindoro Amalia. Órgano Oficial de la Asociación Dental Mexicana. Importancia de las enfermedades hematológicas en estomatología pediátrica. [citado 2019 enero]
 Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2009/od096b.pdf>

32. Pusajo J. F. Egurrola M. A. Medicina Critica Y Terapia Intensiva Fisiopatologia Diagnostico Y Terapeutica; Transtornos hemáticos. Ed. Hernandez; Cap. 28 p. 860-865
33. Díaz Valiente Ovidio, Sandrino Sánchez Maribel, Pérez Martin Martha María. Agranulocitosis medicamentosa. Rev. Ciencias Médicas de Pinar del Río. [citado 2019 enero] Septiembre octubre, 2017; vol 21(5)760-764
34. Resolución Directoral N° 813-2000-DG-DIGEMID.pdf (2000). [Citado noviembre 2018]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/RD813-2000-DG.pdf>
35. Sotgiu G, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. EurRespir J. [internet] 2012 [citado 2019 enero]; 40(6): 1430-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22496332>.
36. Yu L, Pengtao B. et al. Clinical outcomes of linezolid treatment for extensively drug resistant tuberculosis in Beijing, China: A Hospital Based Retrospective Study [internet]. 2015 [citado 25 de enero del 2019]; 68:244-257. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/yoken/68/3/68_JJID.2014.222/_pdf/-char/en
37. Xu. H. et al. Linezolid in the Treatment of MDR TB: A retrospective clinical study [internet] 2012 [citado 25 de enero 2019]; 16(3):358-363. Disponible en: <https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0493>
38. Wong J. et al. Daily 300 mg dose of linezolid for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: updated analysis of 51 patients. *J of Antimicrobial Chem* [internet]. 2012 [citado 25 de enero del 2019];67(6):1503-1507. Disponible en: <https://academic.oup.com/jac/article/67/6/1503/692528>

- 39.** Shenjie T.et al. Efficacy, Safety and Tolerability of Linezolid for the Treatment of Extremely Resistant Tuberculosis: A study in china. European Respiratory journal [internet] 2015 [citado 2019 enero];45: 161-170.
- 40.** Bolhuis M., Akkerman O. et al. Linezolid Based Regimens for Mulidrug-resistant Tuberculosis(TB): A systematic Review to Stablish or Revise the Current dose for TB treatment. Eur. Respir J. [citado 2019 enero] 2018; 28 (67): 327-335. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30496467>.
- 41..** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica de Linezolid 600 mg. Pág. 3-11. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/78296/78296_ft.pdf

IX. ANEXOS

9.1 RAMs No hematológicas analizadas por el algoritmo de Karch y Lasagna

Tabla 1. RAM analizada por el algoritmo de Karch y Lasagna para encontrar la asociación entre las náuseas y el uso de Linezolid

Nauseas			Relación de causalidad de las RAMs											
Frecuencia		%	RAM improbable		RAM condicional		RAM posible		RAM probable		RAM definida		Nauseas asociada a Linezolid	
Total de pacientes	9	100%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%
Pacientes que presentaron RAM	6	67%	0	0%	3	33%	0	0%	3	33%	0	0%	3	33%

En relación a las náuseas se encontraron 6 casos, de los cuales el 33 % (3/9) estuvo asociada al uso de Linezolid, se les otorgó un puntaje de 7 clasificándolos como RAM probable.

Tabla 2. RAM analizada por el algoritmo de Karch y Lasagna para encontrar la asociación entre los vómitos y el uso de Linezolid.

Vómitos			Relación de causalidad de las RAMs											
Frecuencia		%	RAM improbable		RAM condicional		RAM posible		RAM probable		RAM definida		Vómitos asociada a Linezolid	
Total de pacientes	9	100%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%
Pacientes que presentaron RAM	5	56%	0	0%	4	44%	0	0%	1	11%	0	0%	1	11%

En relación a pacientes que presentaron vómitos, el 11 % (1/9) estuvo asociado al uso de Linezolid, siendo un único caso, al cual se le otorgó un puntaje de 7 clasificándolo como RAM probable.

Tabla 3. RAM analizada por el algoritmo de Karch y Lasagna para encontrar la asociación entre tinnitus y el uso de Linezolid.

Tinnitus			Relación de causalidad de las RAMs											
Frecuencia		%	RAM improbable		RAM condicional		RAM posible		RAM probable		RAM definida		Tinnitus asociada a Linezolid	
Total de pacientes	9	100%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%
Pacientes que presentaron RAM	3	33%	0	0%	1	11%	1	11%	1	11%	0	0%	2	22%

En cuanto a los pacientes que presentaron tinnitus el 22 % (2/9) estuvo asociada al uso de Linezolid, de los cuales se les otorgó un puntaje de 4 y 7 clasificándolo como RAM posible y probable respectivamente.

Tabla 4. RAM analizada por el algoritmo de Karch y Lasagna para encontrar la asociación entre el aumento de ALT y el uso de Linezolid.

Aumento de ALT			Relación de causalidad de las RAMs											
Frecuencia		%	RAM improbable		RAM condicional		RAM posible		RAM probable		RAM definida		Aumento de ALT asociada a Linezolid	
Total de pacientes	9	100 %	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%
Pacientes que presentaron RAM	1	11%	0	0%	1	11%	0	0 %	0	0 %	0	0%	0	0%

Por otro lado, se encontró un paciente con elevado valor de ALT, del cual, luego de evaluar por el algoritmo de Karch y Lasagna, no se encontró asociación con el uso de Linezolid, se le otorgó un puntaje de 3 clasificándolo como RAM condicional.

Tabla 5. RAM analizada por el algoritmo de Karch y Lasagna para encontrar la asociación entre el aumento AST y el uso de Linezolid.

Aumento de AST			Relación de causalidad de las RAMs											
Frecuencia		%	RAM improbable		RAM condicional		RAM posible		RAM probable		RAM definida		Aumento de AST asociada a Linezolid	
Total de pacientes	9	100 %	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%
Pacientes que presentaron RAM	3	33 %	0	0%	3	33%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%

En relación a los valores elevados de AST, se encontraron tres casos de los cuales ningunos estuvieron asociados al uso del Linezolid 0 % (0/9), los puntajes que se les otorgó fueron de 1 y 3 que los clasifica como RAM condicional.

Tabla 6. RAM analizada por el algoritmo de Karch y Lasagna para encontrar la asociación entre la cefalea y el uso de Linezolid.

Cefalea			Relación de causalidad de las RAMs											
Frecuencia		%	RAM improbable		RAM condicional		RAM posible		RAM probable		RAM definida		Cefalea asociada a Linezolid	
Total de pacientes	9	100 %	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%
Pacientes que presentaron RAM	2	22%	0	0%	2	22%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%

Se encontraron dos casos que presentaron cefalea de los cuales ninguno estuvo asociada al uso de Linezolid 0 % (0/9), se les otorgó un puntaje de 3, clasificándolos a ambos como RAM condicional.

Tabla 7. RAM analizada por el algoritmo de Karch y Lasagna para encontrar la asociación entre los mareos y el uso de Linezolid.

Mareos			Relación de causalidad de las RAMs											
Frecuencia		%	RAM improbable		RAM condicional		RAM posible		RAM probable		RAM definida		Mareos asociado a Linezolid	
Total de pacientes	9	100 %	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%
Pacientes que presentaron RAM	2	33%	0	0%	2	22%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%

En cuanto a la manifestación de mareos de los pacientes en estudio, se encontró que ninguno estuvo asociado al uso de Linezolid 0 % (0/9), se les otorgó un puntaje de 3 clasificándolos como RAMs condicional.

Tabla 8. RAM analizada por el algoritmo de Karch y Lasagna para encontrar la asociación entre la hipoacusia y el uso de Linezolid.

Hipoacusia			Relación de causalidad de las RAMs											
Frecuencia		%	RAM improbable		RAM condicional		RAM posible		RAM probable		RAM definida		Hipoacusia asociado a Linezolid	
Total de pacientes	9	100%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%
Pacientes que presentaron RAM	2	22%	0	0%	0	0%	2	22%	0	0%	0	0%	2	22%

Los pacientes que presentaron hipoacusia asociado al uso de Linezolid es el 22% (2/9), se les otorgó un puntaje de 4 y 5 clasificándolo a ambos como RAM posible.

Tabla 9. RAM analizada por el algoritmo de Karch y Lasagna para encontrar la asociación entre intolerancia gástrica y el uso de Linezolid.

Intolerancia gástrica			Relación de causalidad de las RAMs											
Frecuencia		%	RAM improbable		RAM condicional		RAM posible		RAM probable		RAM definida		Intolerancia gástrica asociado a Linezolid	
Total de pacientes	9	100%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%
Pacientes que presentaron RAM	2	22%	1	11%	0	0%	1	11%	0	0%	0	0%	1	11%

En relación a los pacientes que presentaron intolerancia gástrica, el 11 % (1/9) estuvo asociada al uso de Linezolid, al cual se le otorgó un puntaje de 5 clasificándolo como RAM posible.

Tabla 10. RAM analizada por el algoritmo de Karch y Lasagna para encontrar la asociación entre el aumento de la bilirrubina y el uso de Linezolid.

Aumento de Bilirrubina			Relación de causalidad de las RAMs											
Frecuencia		%	RAM improbable		RAM condicional		RAM posible		RAM probable		RAM definida		Aumento de la bilirrubina asociado a Linezolid	
Total de pacientes	9	100 %	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%
Pacientes que presentaron RAM	1	11%	0	0%	1	11%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%

Por otro lado, se encontró solo un caso con valores elevados de bilirrubina, que no tuvo asociación al uso de Linezolid 0 % (0/9) y el puntaje que se le otorgó fue de 2, clasificándolo como RAM condicional.

Tabla 11. RAM analizada por el algoritmo de Kach y Lasagna para encontrar la asociación entre la diarrea y el uso de Linezolid.

Diarrea			Relación de causalidad de las RAMs											
Frecuencia		%	RAM improbable		RAM condicional		RAM posible		RAM probable		RAM definida		Diarrea asociado a Linezolid	
Total de pacientes	9	100 %	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%
Pacientes que presentaron RAM	1	11%	0	0%	1	11%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%

Se encontró un caso de diarrea, que no estuvo asociada al uso del Linezolid 0 % (0/9), el puntaje que se le otorgó fue de 3, clasificándolo como RAMs condicional.

Tabla 12. RAM analizada por el algoritmo de Karch y Lasagna para encontrar la asociación entre la ototoxicidad y el uso de Linezolid.

Ototoxicidad			Relación de causalidad de las RAMs											
Frecuencia		%	RAM improbable		RAM condicional		RAM posible		RAM probable		RAM definida		Ototoxicidad asociado a Linezolid	
Total de pacientes	9	100 %	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%
Pacientes que presentaron RAM	1	11%	0	0%	1	11%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%

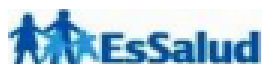
En relación a los pacientes que presentaron ototoxicidad no hubo alguno que estuvo asociado al uso del Linezolid 0 % (0/9), el puntaje que se le otorgó fue de 3, clasificándolo como RAMs condicional.

Tabla 13. RAM analizada por el algoritmo de Karch y Lasagna para encontrar la asociación entre la fiebre y el uso de Linezolid.


Fiebre			Relación de causalidad de las RAMs											
Frecuencia		%	RAM improbable		RAM condicional		RAM posible		RAM probable		RAM definida		Fiebre asociado a Linezolid	
Total de pacientes	9	100%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%
Pacientes que presentaron RAM	1	11%	0	0%	0	0%	0	0%	1	11%	0	0%	1	11%

Por otro lado, se encontró un caso de fiebre, del cual, luego de evaluar por el algoritmo de Karch y Lasagna, se determinó asociación al uso de Linezolid 11 % (1/9), se le otorgó un puntaje de 7 que lo clasifica como RAM probable.

9.2 Hoja de seguimiento farmacoterapéutico



UNIDAD DE FARMACIA CLINICA HOJA DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPEUTICO

 UNIDAD DE FARMACIA CLINICA HOJA DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPEUTICO										SERVICIO		CAMA	
										Fecha apertura:			
Hoja N°	Apellidos y Nombres			N° SS		IMC		Genero					
						Peso		Talla					
								F M					
Raza:		Est. civil		N° hijos				Edad					
F. Ingreso													
Signos y síntomas	T.E.		I:		C:								
Relato cronológico del hecho													
Antecedentes Patológicos:					Factores Predisponentes:								
Hábitos nocivos:	alcohol		tabaco		café		te						
Otros:													
Examen Físico													
Funciones vitales	FC		FR		PA		T°						
Impresión Diagnóstica:													
Medicación Habitual (incluye OTC) previo a la hospitalización					Observaciones								
Medicamento	Dosis	Frecuencia	Inicio	Fin									
Aperturado por:													

EXÁMENES DE LABORATORIO Y PRUEBAS DIAGNÓSTICAS													
	PRUEBA/FECHA												
Pruebas hematológicas	Leucocitos (4-11)												
	Hemoglobina (12-16g/dl)												
	Hematocrito (37-47%)												
	Eosinófilos (1-4%)												
	Basófilos (0.5-1%)												
	Monocitos (2-8%)												
	Linfocitos (20-40%)												
	Neutrófilos (40-60%)												
	Plaquetas (130000-400000)												
Pruebas bioquímicas	Na (135-145 mEq/l)												
	K (3.5-5.5 mEq/L)												
	Cl (98-106 mEq/l)												
	Ca ²⁺ (4.3 - 5.1)												
	Mg ²⁺ (1.3 - 2.1)												
	Fósforo (2.7 - 4.5)												
	TP (11-15 s)												
	TTP (25 - 39s)												
	Glucosa (70-110 g/dl)												
	Urea (10-50 mg/dl)												
	Creatinina ser. (0.5 - 1.2 mg)												
	TGO/AST (0-38 U/L)												
	TGP/ALT(0-41 U/L)												
	Fosfatasa alcalina												
	Bil. Total (0.4-1.1 mg/dl)												
	Bil. Directa (0 - 0.3 mg/dl)												
	Bil. Indirecta												
	Prot. Totales (6.6-8.7 g/dl)												
	Albumina (3.4 - 5.4)g/dl												
	Colesterol Total (140-220 m												
	Colesterol (HDL) (35-65 mg												
	Colesterol (LDL) (70-130 mg												
	TG (60-150 mg/dl)												
	Ácido Úrico (2.4 - 5.7 g												
AGA	HCO ₃ (20-29)												
	pO ₂												
	pCO ₂ (75-100)												
	pH (7.35-7.45)												

9.3 Formato del Algoritmo para evaluación de la relación de causalidad de una reacción adversa a medicamentos

[illegible]

RESOLUCIÓN DIRECTORAL N° 813 – 2000 – DG - DIGEMID:

Los factores considerados para determinar la relación de causalidad en las notificaciones de casos o de series de casos de sospecha de reacciones adversas a medicamentos son: Secuencia temporal adecuada, conocimiento previo, efecto del retiro del medicamento, efecto de reexposición al medicamento sospechoso, existencia de causas alternativas, factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad y exploraciones complementarias. Para completar la evaluación se requiere determinar la gravedad de la reacción adversa presentada.

A) Secuencia temporal

Valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción. Se codifica asignando la siguiente puntuación según los casos:

1. Administración del medicamento antes de la aparición del acontecimiento descrito, siempre y cuando la secuencia temporal sea compatible con el mecanismo de acción de fármaco y/o con el proceso fisiopatológico de la reacción adversa.

COMPATIBLE (+2)

2. Administración del medicamento anterior a la aparición del acontecimiento pero no totalmente coherente con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico, Ej: aplasia medular que aparezca 9 meses después de dejar la medicación, o bien un efecto colateral que aparezca después de un tratamiento crónico sin que se haya producido un cambio en la dosis.

COMPATIBLE PERO NO COHERENTE (+1)

3. No hay suficiente información en la tarjeta amarilla para discernir la secuencia temporal.

NO HAY INFORMACIÓN (0)

4. Según los datos que aparecen en la notificación no hay secuencia temporal entre la administración del medicamento y la aparición del acontecimiento descrito, o bien ésta es incompatible con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. Ej. una neoplasia o una cirrosis hepática que tienen lugar a los pocos días de iniciar el tratamiento.

INCOMPATIBLE (-1)

5. La reacción aparece como consecuencia del retiro del medicamento (síndrome de abstinencia, discinesias tardías, etc.). En estos casos, los ítems del algoritmo de causalidad <retirada> y <reexposición> se valorarán invirtiendo el sentido de las frases: la retirada se entenderá como readministración del medicamento y la reexposición como retirada tras la readministración.

RAM APARECIDA POR RETIRADA DEL MEDICAMENTO (+2)

B) Conocimiento previo:

Se codifica asignando la siguiente puntuación, según el caso:

1. Relación causal conocida a partir de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del medicamento sospechoso, siempre que el mecanismo de producción de la reacción adversa esté bien establecido y sea compatible con el mecanismo de acción del medicamento. A título orientativo, sería

RAM BIEN CONOCIDA (+2

2. Relación causal conocida a partir de observaciones ocasionales o esporádicas y sin conexión aparente o compatible con el mecanismo de acción del medicamento.

RAM CONOCIDA EN REFERENCIAS OCASIONALES (+1)

3. Relación medicamento - reacción no conocida.

RAM DESCONOCIDA (0)

4. Existe suficiente información farmacológica en contra de la relación medicamento - reacción.

EXISTE INFORMACIÓN EN CONTRA DE LA RELACIÓN (-1)

C) EFECTO DEL RETIRO DEL MEDICAMENTO

Se codifica asignando la siguiente puntuación, según el caso:

1. El acontecimiento mejora con el retiro del medicamento independientemente del tratamiento recibido, y/o ha habido una administración única.

LA RAM MEJORA (+2)

2. La reacción no mejora con el retiro del medicamento, excepto en reacciones adversas mortales o irreversibles (ver numeral 6).

LA RAM NO MEJORA (-2)

3. El medicamento sospechoso no ha sido retirado y la reacción tampoco mejora.

NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y LA RAM NO MEJORA (+1)

4. No se ha retirado la medicación y sin embargo la reacción mejora. Si se conoce la posibilidad de desarrollar tolerancia ver puntuación 7.

NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y RAM MEJORA (-2)

D) EFECTO DE REEXPOSICIÓN AL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

Se codifica asignando la siguiente puntuación, según el caso:

1. Positiva, es decir, la reacción o acontecimiento aparecen de nuevo tras la administración del medicamento sospechoso.

POSITIVA: APARECE LA RAM (+3)

2. Negativa, cuando no aparece el efecto indeseable.

NEGATIVA: NO APARECE LA RAM (-1)

3. No ha habido re-exposición o la notificación no contiene información al respecto.

NO HAY RE-EXPOSICIÓN O INFORMACIÓN INSUFICIENTE (0)

4. El efecto indeseable presenta características irreversibles. Incluiría los casos de muerte, malformaciones congénitas y secuelas permanentes.

RAM MORTAL O IRREVERSIBLE (0)

5. Existió una reacción previa similar con especialidades distintas pero que contienen el mismo principio activo que el medicamento considerado.

REACCIÓN PREVIA SIMILAR (+1)

E) EXISTENCIA DE CAUSAS ALTERNATIVAS

Se codifica asignando la siguiente puntuación, según el caso:

1. La explicación alternativa (sea una patología de base u otra medicación tomada simultáneamente) es más verosímil que la relación causal con el medicamento evaluado.

EXPLICACIÓN ALTERNATIVA MÁS VEROSÍMIL (-3)

2. **SERIO:** Manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata a la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas y/o suspensión de tratamiento.

3. **GRAVE:** Las que producen la muerte, amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, producen anomalías congénitas o procesos malignos.

La puntuación total respecto de las categorías de probabilidad se establece de acuerdo a las cinco categorías siguientes:

NO CLASIFICADA:	Falta información
IMPROBABLE:	≤ 0
CONDICIONAL:	1 – 3
POSIBLE:	4 – 5
PROBABLE:	6 – 7
DEFINIDA:	≥ 8
GRAVEDAD:	No serio – Serio – Grave